



UNIVERSITÀ DI PISA

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area
Critica
Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in
Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

FOLLOW-UP DEI PAZIENTI CON TRAUMA CRANICO LIEVE IN TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE

RELATORE:

Dott. Massimo Santini

CORRELATORE:

Dott. Alessandro Cipriano

CANDIDATO:

Alessio Pecori

ANNO ACCADEMICO 2015/2016

ABSTRACT

Background: la terapia anticoagulante orale (TAO) con Antagonisti della Vitamina K (VKA) e con Anticoagulanti Orali Diretti (AOD) sembra aumentare il rischio di complicanze emorragiche associate al trauma cranico (TBI). Non è chiaro quale sia il percorso diagnostico-terapeutico ottimale nei pazienti in TAO vittime di TBI senza complicanze acute.

Obiettivi: valutazione della prevalenza e dell'incidenza delle emorragie intracraniche (ICH) acute e tardive conseguenti a TBI lieve (MTBI, GCS 13-15) nei pazienti in TAO. Valutazione dell'efficacia e della sicurezza di un protocollo di gestione in Pronto Soccorso.

Metodi: nel periodo di studio (7 mesi; 01/2016-07/2016) 68 pz. (età media 80.68 ± 8.16 anni; M=25, F=43) presentavano le caratteristiche di inclusione (MTBI in pz. in TAO con dosaggio efficace [INR ≥ 1.5] se con VKA, e assunzione del farmaco < 24 h prima del TBI se con AOD). All'arrivo venivano sottoposti a TC cranio senza mezzo di contrasto (TCsmc) e, se questa risultava negativa, venivano trattenuti in regime di Osservazione Breve Intensiva (OBI) per almeno 24h, senza sospensione della TAO e infine dimessi con modulo informativo. A distanza di almeno 30 giorni venivano contattati e interrogati sull'eventuale comparsa di complicanze post-traumatiche tardive.

Risultati: tra i pz. considerati, 6 sono risultati positivi per ICH alla TCsmc all'accesso, perciò esclusi dal follow-up a lungo termine; 2 soggetti sono stati persi in corso di follow-up. Nei restanti 60 pz. la dinamica dei traumi era minore in 55 e maggiore in 5 di essi. 33 pz. assumevano VKA e presentavano valori [mediana (IQR)] di INR 2.02 (1.35), aPTT 34 s. (10) e Att. Prot. 42% (40); degli altri, 7 assumevano apixaban, 10 dabigatran e 10 rivaroxaban. 38 pz. eseguivano la TAO per FA/flutter, 7 per TVP/EP, 1 per Protesi valvolare, 1 per Trombosi ventricolare, 6 per cause multiple e 7 per ragioni incerte. Inoltre, 3 pz. assumevano concomitante terapia antiaggregante (1 ASA e 2 Clopidogrel) e la conta piastrinica [mediana (IQR)] era di 205 (76) $\cdot 10^3/\text{mm}^3$. Al follow-up risultava che 4 pz. presentavano manifestazioni cliniche sospette di complicanze tardive (1 disturbo neurologico focale, 1 vertigini, 2 sopore e instabilità posturale) ed erano stati riammessi al DEA, ma le TCsmc eseguite in quell'occasione erano tutte negative per ICH. Inoltre, 30 pz. sono stati sottoposti a TCsmc per ragioni diverse dal trauma nel periodo di follow-up (13 pz. entro 15 giorni dal TBI, 17 oltre 15 giorni), tutte negative.

Conclusioni: in questo studio la prevalenza di ICH acuta nei pazienti in TAO vittime di MTBI è risultata pari all'8.8%; tutte le ICH si sono realizzate in pazienti che assumevano VKA (15.0%). Non sono state osservate complicanze emorragiche tardive (0%). Il riscontro di una TCsmc negativa all'arrivo sembrerebbe escludere ragionevolmente la presenza di complicanze emorragiche a breve e lungo termine. Nonostante le indicazioni di alcune Società Scientifiche Internazionali, i risultati di questo studio sembrerebbero suggerire che, in assenza di segni e sintomi specifici, sia eccessivo eseguire routinariamente una TCsmc al termine dell'osservazione per MTBI nei pazienti in trattamento con VKA o AOD e, inoltre, potrebbe essere valutato un percorso di dimissione precoce dopo una prima TCsmc negativa.

INDICE

ABSTRACT.....	2
I. INTRODUZIONE	6
II. TRAUMA CRANICO LIEVE.....	16
1. Introduzione	16
2. Classificazione del trauma cranico e definizione del trauma cranico lieve	16
2.1 Definizione del TBI in base alla severità del quadro clinico: la GCS.....	17
2.1.1 Differenza tra MTBI e commozione cerebrale	18
2.2 Classificazione del TBI in base ai reperti neuroradiologici	19
2.3 Altre strategie di classificazione del TBI.....	20
3. Epidemiologia.....	20
3.1 Epidemiologia del TBI.....	20
3.2 Epidemiologia del MTBI	22
4. Fisiopatologia del TBI	23
4.1 Danno cerebrale primario.....	24
4.2 Danno cerebrale secondario	28
4.3 Danno sistemico secondario.....	29
4.4 Fisiopatologia del MTBI.....	30
5. Manifestazioni cliniche del MTBI	31
5.1 Sintomi e segni precoci di MTBI.....	31
5.2 Crisi epilettiche post-traumatiche	33
5.3 Sindrome post-commotiva	33
5.4 Complicanze a lungo termine del MTBI.....	35
6. Valutazione e gestione del paziente con MTBI	36
6.1 Anamnesi del trauma ed esame obiettivo.....	36
6.2 Diagnostica per immagini	38
6.2.1 Criteri clinici per la selezione dei pazienti con MTBI da sottoporre a TCsmc .	39
6.2.2 Il ruolo della MRI	43
6.3 Esami di laboratorio.....	43
6.4 Osservazione e dimissione	44
6.4.1 Indicazioni al ricovero dei pazienti con MTBI	44
6.4.2 Indicazioni alla dimissione a domicilio dei pazienti con MTBI	45

III. TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE	48
1. Introduzione	48
2. Il Warfarin e gli altri farmaci Antagonisti della Vitamina K	49
2.1 Indicazioni terapeutiche	50
2.2 Vantaggi della terapia anticoagulante con VKA.....	50
2.3 Svantaggi della terapia anticoagulante con VKA	51
2.4 Farmacodinamica dei VKA	52
2.5 Farmacocinetica dei VKA.....	53
2.6 Monitoraggio dell'INR	53
2.7 Rischio di sanguinamento della TAO con VKA.....	55
2.7.1 Fattori di rischio di sanguinamento della TAO con VKA	56
2.7.2 Strumenti per la valutazione del rischio emorragico.....	57
2.7.3 Trattamento del sanguinamento da VKA.....	58
3. Gli Anticoagulanti Orali Diretti	59
3.1 Indicazioni terapeutiche	60
3.2 Vantaggi della terapia anticoagulante con AOD.....	60
3.3 Svantaggi della terapia anticoagulante con AOD	62
3.4 Farmacodinamica degli AOD	67
3.5 Rischio di sanguinamento della terapia con AOD	68
 IV. IL RISCHIO DI EMORRAGIA INTRACRANICA NEI PAZIENTI CON MTBI IN TAO	 73
1. Rischio di ICH nei pazienti con MTBI in terapia con VKA.....	74
1.1 Rischio di ICH acuta nei pazienti con MTBI in terapia con VKA	74
1.2 Rischio di ICH ritardata nei pazienti con MTBI in terapia con VKA.....	75
1.3 Cofattori di rischio di ICH tardiva nei pazienti con MTBI in TAO.....	80
2. Rischio di ICH nei pazienti con MTBI in terapia con AOD	81
2.1 Rischio di ICH traumatica nei pazienti in terapia con dabigatran.....	82
2.2 Rischio di ICH traumatica nei pazienti in terapia con rivaroxaban	84
2.3 Rischio di ICH traumatica nei pazienti in terapia con apixaban	85
2.4 Rischio di ICH traumatica ritardata nei pazienti in terapia con AOD	85
 V. LO STUDIO CLINICO	 86
1. Introduzione allo studio	86
2. Obiettivi dello studio.....	86
3. Materiali e metodi	87

3.1 Setting dello studio	87
3.2 Criteri di inclusione ed esclusione	88
3.3 Disegno dello studio.....	88
3.4 Parametri analizzati.....	90
4. Analisi statistica.....	92
5. Risultati	93
5.1 Caratteristiche della popolazione in esame	93
5.2 Analisi del rischio di ICH traumatica acuta nei pazienti in TAO	99
5.2.1 Prevalenza di ICH traumatica acuta nei pazienti in TAO	99
5.2.2 Fattori di rischio di ICH traumatica acuta nei pazienti in TAO	100
5.2.3 Outcome dei pazienti in TAO affetti da ICH traumatica acuta.....	104
5.3 Analisi del rischio di ICH traumatica tardiva nei pazienti in TAO.....	105
5.3.1 Follow-up a lungo termine dei pazienti in TAO vittime di MTBI.....	105
5.3.2 Incidenza di ICH traumatica tardiva nei pazienti in TAO	108
5.3.3 Caratteristiche della popolazione sottoposta a follow-up a lungo termine	110
6. Discussione	112
6.1 Rischio di ICH traumatica acuta nei pazienti in TAO con MTBI.....	112
6.2 Rischio di ICH traumatica tardiva nei pazienti in TAO con MTBI.....	113
6.3 Efficacia e sicurezza del protocollo proposto per la gestione del MTBI nei pazienti in TAO	113
6.4 Fattori di rischio di ICH traumatica nei pazienti in TAO	115
6.5 Impatto clinico delle ICH traumatiche acute nei pazienti in TAO.....	116
7. Limiti	117
VI. CONCLUSIONI	119
APPENDICE	121
BIBLIOGRAFIA.....	125
RINGRAZIAMENTI.....	139

I. INTRODUZIONE

La terapia anticoagulante orale (TAO) è utilizzata comunemente, e sempre più frequentemente, per la profilassi e il trattamento delle complicanze tromboemboliche associate alla fibrillazione atriale, alla trombosi venosa profonda, alle valvulopatie cardiache e alle protesi valvolari cardiache meccaniche e biologiche^{1,2}.

Poiché la stragrande maggioranza di queste condizioni mediche è una prerogativa della popolazione geriatrica, il progressivo invecchiamento della popolazione sta conseguentemente provocando un contestuale incremento della prescrizione di farmaci anticoagulanti: basti pensare che la prevalenza dei pazienti in terapia con warfarin, in base a un'analisi retrospettiva del NTDB (American College of Surgeons National Trauma Data Bank) effettuata su un elevato campione di pazienti ammessi in Trauma Centers in USA e Puerto Rico, risulta essere aumentata dal 2.3% nel 2002 al 4.0% della popolazione in esame nel 2006 ($p < 0.001$), e nel contesto dei pazienti over 65 si è assistito a un incremento della prevalenza dal 7.3% nel 2002 al 12.8% nel 2006 ($p < 0.001$)^{3,4}.

E' stato ampiamente dimostrato che, in seguito a cadute accidentali, i pazienti anziani che assumono terapia anticoagulante orale, a base di warfarin e a lungo termine, presentano sia un'aumentata prevalenza di emorragie intracraniche (ICH) traumatiche (8.0% vs. 5.3%, $p < 0.0001$) sia un'aumentata mortalità in coloro che sviluppano l'ICH (21.9% vs. 15.2%, $p = 0.04$) rispetto ai soggetti non sottoposti a terapia anticoagulante^{4,5}. Inoltre, l'assunzione di warfarin precedentemente al verificarsi di un trauma cranico chiuso risulta correlata a una mortalità pressoché doppia rispetto a quella dei pazienti non in TAO, anch'essi vittime di trauma cranico da impatto (odds ratio di 2.008, 95% CI 1.634-2.467)^{4,6}.

Questi dati sono estremamente allarmanti in quanto preannunciano un significativo incremento nel tempo degli accessi al DEA (Dipartimento di Emergenza e Accettazione) da parte di soggetti anziani in TAO vittime di trauma cranico, il cui rischio di morte per lesioni emorragiche è notevole⁷.

Nonostante ciò, vi è ancora grande discordanza tra gli approcci diagnostico-terapeutici messi in pratica in questo subset di pazienti, non soltanto tra Paesi differenti, ma addirittura nel contesto delle singole realtà ospedaliere.

La maggior parte dei pazienti affetti da emorragia intracranica traumatica è identificata e valutata mediante l'esecuzione di una tomografia computerizzata del cranio senza l'utilizzo del mezzo di contrasto (TC cranio senza mdc) all'accesso al DEA^{8,9}. E' stato dimostrato, infatti, che la prevalenza di emorragia intracranica traumatica immediata nei pazienti in terapia con warfarin sia variabile tra il 4.3% e il 16%^{2,10-12}. Sono, invece, scarsi e spesso contrastanti i dati riguardanti l'eventuale rischio di emorragia intracranica traumatica a esordio ritardato nei pazienti in TAO¹³⁻¹⁶.

Il potenziale rischio di emorragia intracranica traumatica immediata e a esordio ritardato nei pazienti in TAO ha indotto, nel tempo, la pubblicazione di linee guida che consigliano, oltre all'esecuzione della TC cranio senza mdc all'accesso al DEA^{8,9,17-22}, di ammettere questi pazienti in ambito ospedaliero al fine di eseguire un attento follow-up neurologico ed eseguire TC cranio seriate, in base ai fattori di rischio associati^{8,9,17}.

Sebbene le idee siano piuttosto chiare per quanto riguarda la necessità di uno studio imaging più accurato ed un follow-up stretto nei pazienti con trauma cranico severo o moderato⁹, l'approccio diagnostico e terapeutico ai pazienti con trauma cranico lieve (MTBI, Mild Traumatic Brain Injury) in terapia anticoagulante orale è invece ancora oggetto di numerose controversie.

In particolare, il MTBI è definito dalla presenza di uno score GCS (Glasgow Coma Scale) compreso tra 13 e 15 all'accesso in ospedale, indipendentemente dall'insorgenza di perdita di coscienza (LOC) o di amnesia post-traumatica (PTA)^{17,23}.

Le linee guida del 2002 proposte dalla EFNS (European Federation of Neurological Societies)¹⁷ raccomandano che tutti i pazienti con trauma cranico lieve e specifici fattori di rischio associati, tra cui la TAO, siano sottoposti, oltre alla TC cranio all'accesso al DEA, a ricovero ospedaliero, a follow-up neurologico intensivo per

almeno 24 ore e a una ulteriore TC cranio di controllo prima della dimissione. Queste raccomandazioni, però, sono state definite senza essere supportate da rigorosi studi prospettici multicentrici in grado di definire con esattezza la prevalenza e l'incidenza delle emorragie intracraniche traumatiche immediate e ritardate nei pazienti in TAO. Sono stati condotti due studi al fine di supportare o confutare le raccomandazioni delle linee guida EFNS 2002, con risultati contrastanti:

- Lo studio prospettico di Menditto et al. (2012)² ha dimostrato che il 6% (5/87; 95% CI 1%-11%) dei pazienti in terapia con warfarin, vittime di trauma cranico lieve e inizialmente negativi alla TC all'accesso al DEA, trattenuti in osservazione in ambito ospedaliero per 24 ore e sottoposti a TC cranio di controllo prima della dimissione, presentava un sanguinamento intracranico a esordio tardivo. Questi risultati sembrerebbero sostenere le raccomandazioni della EFNS; è importante sottolineare, però, che di questi 5 pazienti identificati (su 87), 2 di essi sono stati comunque dimessi in quanto l'emorragia risultava non clinicamente significativa, mentre degli altri 3 pazienti ricoverati soltanto uno di essi è stato sottoposto a intervento neurochirurgico (craniotomia) per ematoma subdurale. Inoltre, altri due ulteriori pazienti (2%; 95 CI 0.5%-5%) che erano stati dimessi in seguito a una TC cranio di controllo negativa, venivano ricondotti al DEA nei giorni successivi per sintomatologia di origine neurologica e risultavano positivi alla TC cranio per ematoma subdurale; nessuno dei due soggetti presentava indicazioni all'intervento neurochirurgico.
- Lo studio prospettico di Kaen et al. (2010)²⁴ ha dimostrato, invece, che soltanto l'1.4% (2/137) dei pazienti in terapia anticoagulante e vittime di trauma cranico lieve, negativi per lesioni focali acute a un primo studio imaging del cranio, trattenuti in osservazione per 24 ore e sottoposti ad ulteriore TC cranio di controllo prima della dimissione, presentava fenomeni emorragici intracranici tardivi, senza indicazioni all'intervento neurochirurgico. Peraltro, questi 2 pazienti presentavano concomitante terapia antiaggregante con ASA (acido acetilsalilico) e risultavano tra i soggetti che avevano sperimentato perdita di coscienza in seguito al trauma. Questi risultati hanno indotto Kaen et al. a concludere che la prassi di uno studio TC routinario in questo subset di pazienti risulta essere eccessiva e che la

gestione clinica dovrebbe limitarsi al follow-up neurologico intensivo di 24 ore, riservando un ulteriore controllo imaging soltanto ai rari pazienti che presentassero modificazioni rilevanti della clinica.

E' importante notare, però, che anche questo studio presenta importanti limitazioni, tra cui la contemporanea inclusione di pazienti in TAO e in terapia anticoagulante parenterale (eparina) nel campione in esame; infatti le differenze farmacologiche di queste classi di anticoagulanti potrebbero essere alla base delle profonde discrepanze di esito tra i due studi riportati².

La Clinical Policy riguardante la gestione tempestiva dei pazienti con MTBI prodotta dall'ACEP (American College of Emergency Physicians) nel 2008 afferma che “fino ad oggi, non vi sono stati studi dotati di potenza statistica sufficiente per definire specifiche sottopopolazioni di pazienti con MTBI le quali possano presentare un maggior rischio di complicanze tardive e per le quali la dimissione, in seguito ad una TC cranio negativa, non sia appropriata. Queste sottopopolazioni potrebbero includere pazienti affetti da coagulopatie, pazienti in terapia anticoagulante, pazienti sottoposti a pregressi interventi neurochirurgici e quelli affetti da patologie neurologiche significative”⁸.

Le più recenti linee guida proposte dal NICE (National Institute for Health and Care Excellence)⁹ nel 2014 confermano l'ormai chiara raccomandazione di sottoporre a immediata TC cranio i pazienti in terapia anticoagulante con trauma cranico lieve, ma non supportano la necessità di un periodo prolungato di follow-up neurologico intensivo, né di un ulteriore studio imaging di controllo prima della dimissione. Queste linee guida raccomandano di considerare la necessità di una TC cranio di controllo, e quindi la rivalutazione clinica e gestionale del paziente, solo nel caso in cui il soggetto presentasse segni o sintomi di deterioramento neurologico - quali le alterazioni del comportamento, un'alterazione sostenuta o di importante entità dello score GCS, la comparsa di cefalea severa e progressiva o di vomito persistente, la manifestazione o la progressione di segni o sintomi neurologici focali quali l'anisocoria o il deficit di forza agli arti – oppure qualora lo score GCS del paziente, inizialmente negativo alla TC cranio all'accesso al DEA, non fosse tornato a un valore di 15 nel corso del periodo di osservazione in seguito al trauma cranico.

Nonostante le raccomandazioni definite dalle più recenti linee guida e le nuove evidenze sul rischio di sanguinamento in seguito a MTBI nei pazienti in TAO, nella realtà italiana non vi sono stati cambiamenti per quanto riguarda il protocollo diagnostico-terapeutico dei pazienti in questione negli ultimi dieci anni. Le linee guida nazionali di riferimento per il trattamento del trauma cranico, presentate dall'ASSR (Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali)²⁵ nel 2007, identificano i pazienti con trauma cranico lieve qualora essi presentino un GCS compreso tra 14 e 15, considerando i pazienti con GCS 13 appartenenti alla classe del trauma cranico moderato (GCS 9-13), diversamente dalla maggior parte dei lavori della letteratura anglosassone (nei quali il trauma cranico viene suddiviso in lieve, GCS 13-15; moderato, GCS 9-12; grave, GCS 3-8); inoltre, stratificano ulteriormente la categoria del trauma cranico lieve in classi di rischio (basso, intermedio e alto) in base ai fattori di rischio associati, tra i quali l'assunzione di farmaci anticoagulanti. In definitiva, queste linee guida indicano che tutti i pazienti con trauma cranico lieve (GCS 14-15) in TAO siano sottoposti a TC cranio immediatamente all'accesso al DEA (se in classe di rischio alto) o entro le prime 6 ore dall'ingresso (se in classe di rischio intermedio), che vengano mantenuti sotto osservazione per 24 ore e che siano rivalutati mediante un'ulteriore TC cranio di controllo prima della dimissione.

Le evidenti discrepanze tra le raccomandazioni proposte dalle linee guida precedentemente analizzate dimostrano quanto non vi sia ancora un generale accordo su quale sia il protocollo di gestione clinica più adeguato nei pazienti con MTBI in TAO. Inoltre, non è chiaro se sia appropriato applicare i modelli di gestione diagnostica-terapeutica proposti in tutti i pazienti con MTBI in TAO o, piuttosto, soltanto in quelle sottocategorie particolarmente a rischio di eventi emorragici, quali i pazienti di età avanzata, le vittime di traumatismi di entità maggiore, i soggetti affetti da significative comorbidità o in presenza di un INR (International Normalized Ratio) particolarmente elevato^{1,2,9,15}.

L'inquadramento di un adeguato protocollo di gestione del paziente con trauma cranico in terapia anticoagulante orale si complicherebbe ulteriormente nel momento in cui venissero inclusi in questa popolazione anche i pazienti in trattamento con i Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO), altresì definiti Anticoagulanti Orali Diretti (AOD). Questi farmaci innovativi sono largamente impiegati, alla stregua dei classici

anticoagulanti Antagonisti della Vitamina K (VKA, quali warfarin, acenocumarolo e fenprocumone), nella prevenzione e nel trattamento delle complicanze tromboemboliche della fibrillazione atriale non valvolare (FANV) e della trombosi venosa profonda (TVP), nonché nella prevenzione della TVP nei pazienti sottoposti ad artroplastica elettiva di ginocchio e anca.

Gli AOD sono estremamente vantaggiosi rispetto ai VKA, in quanto sono privi delle numerose limitazioni che affliggono questi ultimi, quali il ristretto indice terapeutico, la necessità del monitoraggio periodico dell'INR e le numerose interazioni farmacocinetiche con altri farmaci e alimenti. Questi farmaci garantiscono un'efficacia analoga, e in alcuni setting superiore, ai VKA, senza necessità di un monitoraggio continuo dell'effetto anticoagulante e con un profilo di sicurezza maggiore. Le criticità dell'impiego degli AOD consistono nella carenza di semplici test ematochimici per valutare l'effetto anticoagulante e nell'attuale mancata disponibilità di antidoti specifici per questi agenti, ad eccezione che per dabigatran, da utilizzare in caso di sovradosaggio²⁶.

Gli AOD, rispetto ai VKA, sono associati a un minor rischio di emorragia intracranica, nonostante presentino un lieve incremento del rischio di sanguinamenti gastrointestinali. Dentali et al. hanno pubblicato nel 2012 un'interessante metanalisi di studi clinici controllati randomizzati di fase 2 e 3 riguardanti il confronto tra efficacia e sicurezza dell'impiego degli AOD rispetto ai VKA nei pazienti con fibrillazione atriale, dimostrando che i primi si associano a ridotta mortalità totale (5.61% vs 6.01%; RR 0.89; 95% CI 0.83-0.96), ridotta mortalità per cause cardiovascolari (3.45% vs. 3.64%; RR 0.89; 95% CI 0.82-0.98) e ridotta incidenza di ictus ed eventi tromboembolici sistemici (2.39% vs. 3.13%; RR 0.77; 95% CI 0.70-0.86) rispetto agli anticoagulanti classici. Inoltre è stato comprovato che vi sia un ridotto rischio di sanguinamenti maggiori (RR 0.86; 95% CI 0.72-1.02) e una significativa diminuzione delle emorragie intracraniche (RR 0.46; 95% CI 0.39-0.56)²⁷. In particolare, per quanto riguarda l'efficacia anticoagulante e il rischio emorragico di ciascuno dei nuovi anticoagulanti orali, alcuni studi effettuati su pazienti affetti da FA hanno dimostrato che:

- Rivaroxaban (Xarelto), inibitore diretto del fattore X attivato (FXa), risulta equivalente al warfarin sia in termini di efficacia nella prevenzione dell'ictus ischemico sia in termini di rischio emorragico, senza evidenti diversità nel

rischio di eventi emorragici maggiori, ma con un lieve incremento del rischio di sanguinamenti gastrointestinali²⁸. Tuttavia, secondo un recente studio retrospettivo condotto su un limitato campione di pazienti, sembra che la terapia con rivaroxaban possa associarsi a un rischio di progressione del sanguinamento intracranico nei pazienti con ICH traumatica conseguente a MTBI²⁹.

- Apixaban (Eliquis), inibitore diretto del FXa, determina una riduzione del rischio di ictus ischemico e si associa a un minor rischio di sanguinamenti maggiori; inoltre, il tasso di emorragia intracranica e quello di ictus emorragico risultano essere inferiori nei pazienti in trattamento con apixaban piuttosto che con warfarin³⁰.
- Edoxaban (Lixiana), inibitore diretto del FXa, presenta un rischio di sanguinamenti maggiori e un tasso annuale di morte per cause cardiovascolari inferiori rispetto al warfarin³¹.
- Dabigatran (Pradaxa), inibitore diretto reversibile della trombina (fattore IIa), al dosaggio di 110 mg due volte al giorno presenta un'efficacia maggiore del warfarin nel ridurre i rischi di ictus ischemico e di eventi tromboembolici sistemici. Inoltre è associato a un minor rischio di sanguinamenti maggiori e di emorragie intracraniche rispetto al warfarin, ma, al dosaggio di 150 mg due volte al dì, presenta un'incidenza di emorragie gastrointestinali maggiori più elevata³². I risultati ottenuti da uno studio retrospettivo pubblicato da Parra et al. nel 2013 sembrerebbero suggerire che, in caso di ICH traumatica conseguente a trauma cranico chiuso, nei pazienti in terapia con dabigatran il rischio di progressione dell'emorragia e la mortalità siano più elevati rispetto ai pazienti in terapia con warfarin; queste conclusioni, però, potrebbero rivelarsi inesatte in quanto ottenute dallo studio di un esiguo campione di pazienti³³.

Nonostante la dimostrazione di una ridotta incidenza di sanguinamenti intracranici nella popolazione dei pazienti in TAO con AOD rispetto a coloro che assumono VKA, non sono ancora disponibili studi significativi che definiscano esattamente il

tasso di emorragie immediate e a esordio ritardato conseguenti a trauma cranico di lieve entità, così come non vi sono attualmente raccomandazioni specifiche per quanto riguarda la gestione diagnostico-terapeutica di questa sottocategoria di pazienti in seguito a MTBI.

L'approccio clinico al MTBI nel paziente in terapia con gli AOD potrebbe essere in gran parte sovrapponibile a quello dei pazienti in TAO con warfarin, sebbene vi sia grande apprensione per quanto riguarda la gestione delle ICH nei primi³⁴, fondamentalmente per due problemi:

- Carenza di test laboratoristici per definire lo stato coagulativo dei pazienti in terapia con AOD: i parametri di laboratorio comunemente utilizzati per valutare lo stato coagulativo, ovvero il PT (Tempo di Protrombina), l'aPTT (Tempo di Tromboplastina Parziale attivata) e l'INR (International Normalized Ratio), presentano valori elevati nei soggetti efficacemente "scoagulati" con AOD, senza però correlare in modo prevedibile con la concentrazione plasmatica e l'effetto anticoagulante di questi farmaci. Alcuni laboratori sono in grado di effettuare test di laboratorio più specifici, quali il TT (Tempo di Trombina) o l'ECT (Tempo di Coagulazione all'Ecarina) per il dabigatran, il Dosaggio dell'Attività Anti-Xa per gli inibitori diretti del fattore X attivato (rivaroxaban, apixaban ed edoxaban) o la misurazione diretta delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci anticoagulanti, ma generalmente questi procedimenti non sono disponibili o forniscono risultati in tempi eccessivamente lunghi. Oggigiorno i parametri che vengono più frequentemente sfruttati per stimare lo stato di "anticoagulazione" nel paziente trattato con AOD sono la valutazione della latenza temporale dall'ultima assunzione del farmaco e della capacità di escrezione dello stesso da parte del paziente (ad esempio, in base alla funzione renale stimata mediante la Clearance della Creatinina, o le interazioni con gli altri farmaci assunti)³⁵.
- Assenza di specifici antidoti per il "reverseal" dell'attività anticoagulante degli AOD: nei pazienti in terapia con dabigatran è stato proposto di somministrare il PCC (4-Factor Prothrombin Complex Concentrate, un derivato del plasma umano contenente i fattori coagulativi II, VII, IX e X, e le Proteine C ed S) o il FEIBA (Factor Eight Inhibitor Bypass Activity), un

derivato plasmatico umano contenente i fattori della coagulazione II, VII (prevalentemente in forma attivata), IX e X, nel trattamento delle emorragie improvvise e potenzialmente mortali³⁶. Allo stesso scopo è stato proposto anche l'impiego dell'acido tranexamico³⁷. Recentemente è stato approvato un antidoto specifico, Idarucizumab (Praxbind), che agisce come anticorpo monoclonale in grado di legare selettivamente e neutralizzare l'attività anticoagulante del dabigatran³⁸. Per quanto concerne gli inibitori del fattore Xa (apixaban e rivaroxaban), invece, non sono al momento disponibili antidoti specifici, per cui è stato proposto l'impiego del PCC³⁹ o del FEIBA come possibili opzioni terapeutiche nei confronti delle emorragie "life-threatening"³⁵.

Alla luce dei problemi finora portati in evidenza, risulta fondamentale la necessità di definire un ottimale piano di gestione diagnostica, terapeutica ed eventualmente di follow-up dei pazienti vittime di trauma cranico di lieve entità in terapia con farmaci anticoagulanti orali, sia classici (VKA) che nuovi (AOD).

La finalità di questo studio è quella di stimare il tasso d'incidenza di emorragia intracranica traumatica a esordio ritardato conseguente a trauma cranico lieve (MTBI, GCS 13-15) nei pazienti in terapia anticoagulante orale, con i farmaci Antagonisti della Vitamina K (VKA, warfarin o acenocumarolo) o con gli Anticoagulanti Orali Diretti (AOD), con esito negativo per emorragia intracranica alla TC cranio senza mezzo di contrasto (TCsmc) eseguita all'accesso al DEA.

Il particolare protocollo di gestione messo in atto nel corso di questo studio ha previsto di trattenere in ambito ospedaliero, per 24 ore in regime di osservazione breve intensiva (OBI), i pazienti in TAO risultati negativi per lesioni focali acute post-traumatiche alla TCsmc all'accesso, senza che la terapia anticoagulante orale venisse sospesa o sostituita con anticoagulanti parenterali. In questo periodo di permanenza in OBI i pazienti venivano sottoposti periodicamente a una valutazione clinica generale e neurologica al fine di identificare l'eventuale comparsa di segni o sintomi neurologici focali indicativi di complicanze subacute intracraniche. Qualora i pazienti si fossero mantenuti asintomatici e stabili nel corso delle 24 ore, veniva loro consegnato il modulo informativo con le istruzioni per l'osservazione domiciliare in seguito a MTBI e infine dimessi a domicilio. A distanza di almeno 30 giorni, i

suddetti pazienti venivano contattati telefonicamente e interrogati sull'eventuale comparsa di sintomi o segni correlabili a complicanze a lungo termine conseguenti al trauma cranico. L'esecuzione di un ulteriore controllo imaging del cranio con TCsmc non era un elemento necessario nel protocollo di follow-up di questo campione di pazienti, per cui la decisione di prescrivere questo esame aggiuntivo è stata lasciata alla discrezione dei medici del DEA al momento della dimissione dei pazienti.

II. TRAUMA CRANICO LIEVE

1. Introduzione

Il trauma cranico lieve (MTBI, Mild Traumatic Brain Injury) è una condizione estremamente comune e, seppur generalmente benigna e priva di sequele, può in alcuni casi associarsi a complicanze anche severe, a breve o a lungo termine, specialmente nei pazienti anziani e con comorbidità⁴.

Il MTBI rappresenta la stragrande maggioranza dei traumi cranici, configurandosi come uno dei più importanti problemi di sanità pubblica al giorno d'oggi¹⁷.

L'appropriata gestione clinica di questa condizione è fondamentale al fine di identificare immediatamente le emergenze neurologiche, nonché di prevedere, riconoscere prontamente e trattare le sequele neurologiche così da impedire lo sviluppo di danni cerebrali permanenti e garantire la preservazione della qualità di vita del paziente.

2. Classificazione del trauma cranico e definizione del trauma cranico lieve

L'estrema eterogeneità del trauma cranico (TBI) è considerata uno degli ostacoli più significativi alla classificazione di questa entità e, conseguentemente, alla sua gestione diagnostica e terapeutica⁴⁰.

Vi sono numerose modalità per classificare i pazienti vittime di TBI: in base a indicatori di gravità clinica (ad esempio mediante la Glasgow Coma Scale, GCS), alla presenza di markers di danno cerebrale al neuroimaging, alla dinamica del trauma e ai meccanismi di danno, in base a parametri laboratoristici, oppure stratificando la popolazione per età, comorbidità e così via. Nonostante vi siano stati alcuni tentativi di definire degli affidabili modelli prognostici che tenessero conto di tutti questi parametri⁴¹, nella pratica clinica risulta più utile considerare queste variabili in modo indipendente. Probabilmente in futuro verrà realizzata una classificazione più omogenea del TBI, che faccia prevalentemente riferimento ai meccanismi fisiopatologici del danno cerebrale, così da ottimizzare l'approccio terapeutico⁴⁰.

2.1 Definizione del TBI in base alla severità del quadro clinico: la GCS

Il metodo più frequentemente adottato per la classificazione del TBI consiste nella valutazione di scores di severità del quadro clinico. La Glasgow Coma Scale (GCS) è lo strumento clinico comunemente utilizzato per definire la gravità del TBI e per il follow-up dello stato neurologico del malato⁴².

La GCS valuta la responsività oculare, verbale e motoria a stimoli applicati dall'operatore sul paziente (*Fig. 1*). Questa scala di valutazione neurologica fu realizzata per la valutazione dei pazienti vittime di TBI dopo almeno 6 ore dal trauma e la sua applicabilità prevedeva che si trattasse di TBI isolato, in un paziente emodinamicamente stabile e in assenza di ipossia; ciononostante, la sua dimostrata affidabilità, la riproducibilità, il valore predittivo per la prognosi generale e la semplicità di applicazione hanno reso la GCS lo strumento standard di valutazione di tutte le alterazioni dello stato mentale nel setting acuto⁴².

L'applicazione della GCS, tuttavia, presenta delle limitazioni, soprattutto entro le prime 6 ore dal TBI: l'ipossia, l'ipotensione e le intossicazioni possono falsamente diminuire il punteggio GCS iniziale; inoltre, la paralisi e la sedazione farmacologica, l'intubazione endotracheale, le fratture ossee a carico delle estremità o le lesioni spinali, le ferite sul volto e i traumi oculari sono fattori di confondimento per il calcolo dello score⁴³. Peraltro la GCS non tiene in considerazione la valutazione dei riflessi tronco-encefalici e dei riflessi pupillari, per cui il suo valore prognostico nel setting acuto non è affidabile. Sono stati proposti sistemi di valutazione neurologica alternativi, come il Full Outline of Unresponsiveness (FOUR) Score⁴⁴, che includano anche lo studio delle funzioni del tronco encefalico, ma hanno ottenuto scarso successo nella pratica clinica.

Il TBI è comunemente classificato secondo lo score GCS, misurato approssimativamente a 30 minuti dal trauma, in:

- Trauma cranico lieve (MTBI), quando lo score GCS è 13-15;
- Trauma cranico moderato, quando lo score GCS è 9-12;
- Trauma cranico severo, quando lo score GCS è ≤ 8 ^{8,9,17,23}.

Secondi alcuni studi i pazienti con TBI ed uno score GCS di 13 dovrebbero essere classificati come traumi cranici moderati, in quanto sembrerebbero caratterizzati da una peggiore prognosi e un'incidenza di lesioni intracraniche più elevata^{25,45,46}.

RESPONSE	SCORE	SIGNIFICANCE
Eye Opening		
Spontaneously	4	Reticular activating system is intact; patient may not be aware
To verbal command	3	Opens eyes when told to do so
To pain	2	Opens eyes in response to pain
None	1	Does not open eyes to any stimuli
Verbal Stimuli		
Oriented, converses	5	Relatively intact CNS, aware of self and environment
Disoriented, converses	4	Well articulated, organized, but disoriented
Inappropriate words	3	Random exclamatory words
Incomprehensible	2	Moaning, no recognizable words
No response	1	No response or intubated
Motor Response		
Obeys verbal commands	6	Readily moves limbs when told to
Localizes to painful stimuli	5	Moves limb in an effort to remove painful stimuli
Flexion withdrawal	4	Pulls away from pain in flexion
Abnormal flexion	3	Decorticate rigidity
Extension	2	Decerebrate rigidity
No response	1	Hypotonia, flaccid: suggests loss of medullary function or concomitant spinal cord injury

CNS, central nervous system.

Figura 1. Glasgow Coma Scale. (William G. Heegaard MHB. Head Injury. In: John A. Marx RSH, Ron M. Walls, Michelle H. Biros et al., ed. Rosen's Emergency Medicine: concepts and clinical practice 8th ed. ed; 2014: 339-67)

2.1.1 Differenza tra MTBI e commozione cerebrale

Il termine commozione cerebrale (o concussione cerebrale, CC) viene spesso utilizzato come sinonimo di MTBI; in realtà esso fa riferimento a una categoria ristretta nel contesto del MTBI, caratterizzata dalla presenza di un'alterazione transitoria delle funzioni neurologiche conseguente a un trauma da accelerazione-decelerazione o di tipo rotazionale tipicamente associato agli "sport da contatto".

La definizione di CC approvata in seguito alla International Consensus Conference on Concussion in Sport (Zurigo, 2012) sostiene che "la commozione cerebrale è una forma di trauma cranico, ed è definita da un complesso processo fisiopatologico a

carico dell'encefalo e provocato da forze biomeccaniche. Le caratteristiche comuni che definiscono la natura concussiva di un trauma cranico sono:

- La CC è provocata da un impatto diretto al capo, al collo o a qualsiasi altra regione corporea sotto-forma di forza “impulsiva” trasmessa alla testa;
- La CC esita tipicamente in una rapida e transitoria alterazione delle funzioni neurologiche, che si risolve spontaneamente. In alcuni casi, però, i sintomi e i segni possono evolvere e persistere per minuti o ore;
- La CC può esitare in modificazioni neuropatologiche, ma il quadro clinico acuto riflette un disturbo funzionale, piuttosto che un danno strutturale, cosicché non siano individuabili anomalie al neuroimaging strutturale;
- La CC si esprime mediante il susseguirsi di manifestazioni cliniche che possono comprendere o non la perdita di coscienza. La risoluzione clinica avviene gradualmente, ed in alcuni casi i sintomi possono persistere per più tempo.”^{47,48}

2.2 Classificazione del TBI in base ai reperti neuroradiologici

Il TBI può accompagnarsi alla presenza di svariate tipologie di lesioni, la maggior parte delle quali può essere identificata agli esami neuroradiologici, comunemente la TCsmc⁴⁰. Dall'esterno all'interno del cranio, le possibili alterazioni patologiche sono rappresentate da:

- Lacerazioni e contusioni dello scalpo;
- Fratture del cranio;
- Ematomi epidurali (EDH);
- Ematomi subdurali (SDH);
- Emorragie subaracnoidee traumatiche (TSAH);
- Contusioni cerebrali ed emorragie intraparenchimali;
- Danno assonale diffuso (DAI, Diffuse Axonal Injury) o focale.

In base alle lesioni intracraniche post-traumatiche identificate alla TCsmc è possibile effettuare una classificazione del TBI in categorie di rischio. Le classificazioni di riferimento in ambito neurochirurgico sono la scala di Marshall⁴⁹ ed il Rotterdam CT Score⁵⁰.

2.3 Altre strategie di classificazione del TBI

Sebbene la classificazione della gravità del TBI sia effettuata preferenzialmente mediante la valutazione dello score GCS o dei reperti al neuroimaging, vi sono altri elementi in base ai quali sarebbe possibile effettuare una stratificazione prognostica e terapeutica del TBI:

- Dinamica del trauma, in base alla quale è possibile, ad esempio, distinguere un trauma cerebrale da lesione chiusa oppure da lesione penetrante alla testa.
- Biomeccanica del trauma, secondo la quale si differenziano i TBI da impatto diretto dai TBI indiretti. Nel primo caso la testa è colpita da un oggetto, oppure il moto della stessa è arrestato violentemente da un ostacolo esterno; nel secondo il contenuto della scatola cranica è sottoposto ad uno spostamento, e quindi ad un traumatismo, secondariamente all'applicazione di forze differenti dall'impatto tra il cranio ed un oggetto esterno, così come avviene nei traumi da accelerazione-decelerazione⁴⁸.
- Contemporanea presenza di traumatismi extracranici, in circa il 35% dei casi di TBI⁵¹. La gravità del TBI è fortemente correlata al coinvolgimento traumatico di altre sedi corporee: complicanze sistemiche del trauma, quali l'ipossia, l'ipotensione, l'anemia e l'iperpiressia, possono far precipitare le funzioni neurologiche⁴⁸.

3. Epidemiologia

3.1 Epidemiologia del TBI

Il TBI è una condizione estremamente comune ed è la più frequente causa di decesso in seguito a un evento traumatico. Il tasso di ospedalizzazione per TBI in Italia nel 2003 risultava di 245/100,000 abitanti/anno, valore ridotto del 12.4% rispetto ai dati relativi al 2000²⁵. Questo tasso è lievemente superiore a quanto ottenuto da Tagliaferri et al. nella loro systematic review condotta nel 2006 e relativa all'incidenza del TBI in Europa che, in base all'analisi dei vari lavori europei pubblicati dal 1980 al 2003, era di 235/100,000 abitanti/anno⁵². Una revisione sistematica pubblicata nel 2015 ha stimato l'incidenza di TBI in Europa a valori compresi tra 83.3/100,000 e 849/100,000 abitanti/anno (analisi condotte a livello delle singole regioni di ciascuna nazione)⁵³. L'incidenza negli USA è stata stimata a 538.2/100,000 abitanti/anno nel 2003⁵⁴. La grande variabilità di questi valori è

funzione delle differenti modalità di ottenimento dei dati e dalla mancata standardizzazione nell'archiviazione degli stessi tra regioni e Paesi diversi. Inoltre, il dato italiano del 2003 di 245/100,000 abitanti/anno è da riferire esclusivamente ai soggetti ospedalizzati, mentre risultano esclusi i deceduti prima del ricovero, probabilmente una percentuale considerevole del totale²⁵.

Nonostante la riduzione del tasso di ospedalizzazione dei pazienti con TBI nel 2003 rispetto al 2000, sembrerebbe che la complessità dei pazienti ospedalizzati sia in aumento²⁵. In base ai dati raccolti da Servadei et al., si registrano 38/100,000 pazienti/anno che vengono ricoverati con lesioni intracraniche post-traumatiche e 11/100,000 soggetti/anno sottoposti a interventi neurochirurgici conseguentemente al trauma⁵⁵. Sulla base dei tassi di ospedalizzazione per TBI in Italia nel 2003, si può calcolare che i pazienti che necessitano ricovero in unità di terapia intensiva e/o richiedono un intervento neurochirurgico rappresentano il 4-7% del totale²⁵.

La mortalità ospedaliera per TBI in Italia, sempre in riferimento ai dati del 2003, si attesta a valori di 4.1/100,000 abitanti/anno. Questo valore risulta inferiore rispetto alla mortalità generale per TBI in Europa, mediamente di 11 deceduti ogni 100 soggetti con TBI, in quanto non tiene di conto dei decessi associati alle complicanze sistemiche del trauma e alle comorbidità di significativa importanza^{25,55}.

La valutazione delle SDO (Schede Dimissione Ospedaliera) del 2003 in Italia ha dimostrato che, della totalità dei pazienti ospedalizzati per TBI come diagnosi principale, il 2.12% dei pazienti è andato incontro a morte, il 91.53% è stato dimesso a domicilio, mentre il restante 6.53% ha necessitato di ulteriori cure e, nella maggior parte dei casi (65.84%), si è trattato di trasferimento in ospedali per acuti, al fine di proseguire le cure non completamente somministrate nel corso del primo ricovero. Studi di prevalenza negli USA hanno dimostrato che 1893/100,000 soggetti presentano disabilità o limitazioni alle normali attività quotidiane conseguentemente ad un TBI²⁵.

3.2 Epidemiologia del MTBI

Il MTBI rappresenta la forma più frequente di TBI in Europa: si stima che il rapporto tra trauma cranico lieve, moderato e severo sia 22:1.5:1⁵². Dati ottenuti da altri studi definiscono la percentuale del MTBI rispetto alla totalità dei TBI pari al 75%-95%¹⁷. Tuttavia, l'incidenza del MTBI potrebbe essere ancora più elevata di quanto calcolato poiché molti casi non sono riportati⁵⁶ (Fig. 2).

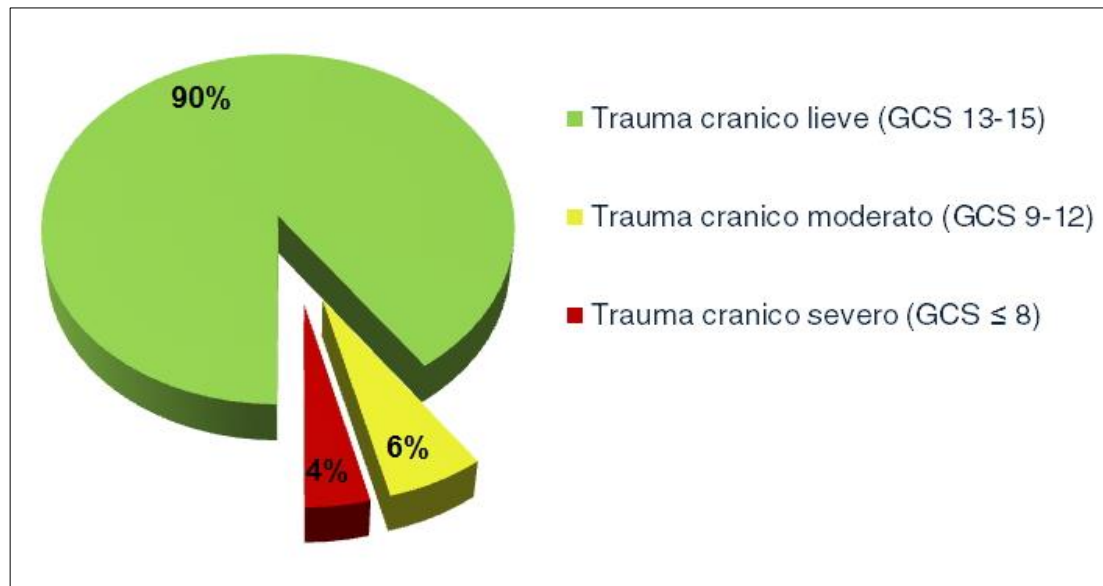


Figura 2. Epidemiologia del trauma cranico.

Nei paesi industrializzati le cause più frequenti di TBI, specialmente a proposito della forma di lieve entità, sono rappresentate dagli incidenti stradali (20%-45%), dalle cadute (30%-38%), dagli infortuni sul lavoro (10%), dagli incidenti per attività del tempo libero (10%) e dagli atti di violenza (5%-17%)⁵⁷. I dati italiani del 2003, nonostante la scarsa affidabilità conseguente all'inadeguata compilazione delle SDO, confermano questo trend; in ordine di frequenza le cause più rappresentative di TBI sono gli incidenti stradali, gli incidenti (prevalentemente cadute) in ambiente domestico e per attività del tempo libero, gli atti di violenza altrui o autoinflitta, e gli infortuni sul lavoro (per lo più cadute). Nei Paesi nordici si ha maggiore incidenza di TBI da cadute, mentre in Italia, così come in Germania e in Francia, prevalgono gli incidenti stradali²⁵.

Nella popolazione geriatrica la causa più frequente di TBI è rappresentata dalle cadute, mentre gli incidenti stradali sono più comuni nei giovani. Dati americani sostengono anche l'importanza dei traumatismi nell'ambito degli sport da contatto, quali football americano, hockey su ghiaccio, calcio, pugilato e rugby, e nel contesto degli incidenti di guerra, specialmente nei soggetti giovani⁴⁸.

La distribuzione per età dimostra che il TBI è frequente in due aggregati di popolazione: i soggetti tra i 16 e i 35 anni, e quelli di età superiore ai 70 anni, anche se questi ultimi con una minore incidenza. L'incremento dell'incidenza di TBI negli anziani è un problema reale e attuale in tutta Europa; fattori di rischio che affliggono questa popolazione sono le patologie concomitanti preesistenti e quelle insorte in corso di ricovero, che determinano la necessità di ospedalizzazioni più prolungate rispetto ai pazienti in età pediatrica²⁵.

Sembrerebbe che il rischio di TBI nel sesso maschile sia più elevato rispetto al sesso femminile, con un rapporto maschi-femmine variabile tra 2.0:1 e 2.8:1. Questi dati, però, potrebbero riflettere la maggiore tendenza maschile nel partecipare ad attività ad alto rischio di traumatismo rispetto alla popolazione femminile⁵⁷.

Ulteriori fattori di rischio per TBI sono il basso stato socioeconomico, il decadimento cognitivo e la demenza, e le intossicazioni, quali ad esempio l'abuso di alcol^{25,57}.

4. Fisiopatologia del TBI

I meccanismi fisiopatologici che stanno alla base delle conseguenze intracraniche del trauma cranico possono essere divisi in tre categorie, strettamente interconnesse: il danno cerebrale primario, il danno cerebrale secondario e il danno sistemico secondario.

L'approccio clinico al paziente con TBI deve fondare le sue basi sulla conoscenza della fisiopatologia del danno cerebrale; inoltre, il trattamento neurochirurgico degli esiti intracranici del danno primario è fondamentale nella gestione terapeutica dei TBI severi.

4.1 Danno cerebrale primario

Il danno cerebrale primario consiste nel danneggiamento meccanico che si realizza al momento del trauma. I meccanismi che sottendono questo processo sono numerosi ed eterogenei, ma sono tutti accomunati dalla proprietà di trasferimento di energia meccanica dall'esterno alle strutture intracraniche; tra questi meccanismi riconosciamo l'impatto diretto nel contesto del trauma chiuso, le lesioni penetranti della testa, il danno da rapida accelerazione-decelerazione e la propagazione di onde d'urto. L'esito macroscopico del danno cerebrale primario consiste nella genesi di contusioni cerebrali, ematomi, danno da stiramento e strappamento della sostanza bianca (DAI, danno assonale diffuso), ed edema cerebrale. A livello microscopico, invece, questo danno si concretizza con la morte neuronale e il danneggiamento del microcircolo⁴⁸.

Le lesioni intracraniche conseguenti al danno cerebrale primario sono riportate di seguito. Ulteriori forme di lesione associate al trauma cranico, anche se indipendenti dal danno cerebrale primario, sono le lacerazioni dello scalpo e le fratture delle ossa craniche, anch'esse ivi discusse.

- Lacerazioni e contusioni dello scalpo.

Le lesioni a carico del tessuto sottocutaneo dello scalpo possono provocare sanguinamenti abbondanti a causa della scarsa capacità costrittiva dei grossi vasi sanguigni lacerati⁴⁸.

- Fratture del cranio.

Le fratture delle ossa craniche sono tipicamente distinte in fratture lineari della volta, fratture depresse della volta e fratture della base cranica. Inoltre, possono trattarsi di fratture aperte, in cui, a causa di lacerazioni dello scalpo sovrastante, si ha diretta comunicazione tra l'ambiente esterno e il parenchima encefalico, e conseguentemente un elevato rischio infettivo; oppure possono essere fratture chiuse, nelle quali l'integrità dello scalpo rappresenta un'efficace barriera tra l'esterno e l'interno della scatola cranica. All'aumentare della gravità del trauma cranico, aumenta la probabilità di

frattura delle ossa craniche e, conseguentemente, la possibilità di una lesione intracranica più severa⁵⁸.

- Ematomi epidurali (EDH).

Gli EDH sono raccolte ematiche che si localizzano tra la superficie interna della teca cranica e la dura madre, generalmente conseguenti ad una frattura delle ossa craniche da impatto diretto. Il sanguinamento è provocato dalla lacerazione dei vasi durali, quali l'arteria meningea media, per cui, a causa dell'elevata pressione arteriosa, si forma rapidamente ed è spesso voluminoso. La sede più tipica degli EDH è la regione temporoparietale, a livello della quale le ossa craniche sono più fragili. Questi sanguinamenti sono poco frequenti nella popolazione anziana e nei bambini di età inferiore ai 2 anni, poiché questi presentano un maggior grado di fissità tra la teca cranica e la dura.

Alla TCsmc gli EDH appaiono iperdensi, lenticolari o ovoidali ("a lente biconvessa") e generalmente non sono associati a significative lesioni encefaliche sottostanti. Nel caso in cui queste lesioni presentassero una densità radiologica mista, ciò sarebbe indicativo di sanguinamento in atto.

Il fatto che gli EDH non si accompagnino generalmente a lesioni parenchimali encefaliche è il motivo per cui i pazienti che ne sono affetti hanno una prognosi complessiva migliore di coloro che presentano lesioni emorragiche traumatiche di altro tipo: pazienti con EDH, non comatosi alla diagnosi e rapidamente sottoposti a trattamento neurochirurgico hanno una mortalità soltanto del 5-10%^{48,50}.

- Ematomi subdurali (SDH).

Gli SDH sono raccolte ematiche che si localizzano tra la dura madre e l'encefalo, generalmente causate dallo spostamento delle strutture parenchimatose rispetto alla scatola cranica, nel contesto di TBI da accelerazione-decelerazione. Dal momento che la patogenesi di questi sanguinamenti prevede il movimento dell'encefalo rispetto al suo contenitore, essi sono più frequenti in presenza di atrofia cerebrale, tipicamente nei pazienti geriatrici. Gli SDH derivano dal danneggiamento delle vene a ponte, le quali attraversano lo spazio sottodurale, drenando il sangue refluo dalla

superficie della corteccia cerebrale ai seni venosi della dura madre, oppure dall'espansione emorragica di contusioni cerebrali superficiali. Poiché in questo caso si tratta di sanguinamenti di tipo venoso, essi si realizzano lentamente e comprimono gradualmente il parenchima cerebrale adiacente, determinandone ischemia, e le manifestazioni cliniche conseguenti sono dilazionate nel tempo. Gli SDH sono classificati in base alla latenza della presentazione clinica in acuti, se sintomatici entro 24 ore dall'esordio del sanguinamento, subacuti, se sintomatici tra 24 ore e 2 settimane dal trauma, o cronici, se si manifestano oltre le 2 settimane dall'insulto.

Alla TCsmc gli SDH hanno un caratteristico aspetto "a semiluna" e, in quanto spesso correlati a un effetto massa, si associano alla deviazione controlaterale delle strutture parenchimatose oltre la linea mediana, alla scomparsa dei solchi corticali ipsilaterali e alla compressione degli spazi ventricolari.

Considerato che queste emorragie sono più frequenti in una popolazione di età avanzata, si associano a un danno cerebrale da compressione ed ischemia, e si rendono clinicamente manifeste solo tardivamente, la loro mortalità è nettamente più elevata rispetto a quella degli EDH: complessivamente il rischio di morte di un soggetto affetto da SDH, nonostante la possibilità di intervento neurochirurgico, può raggiungere il 40-60%, specialmente nelle forme acute^{48,59}.

- Emorragie subaracnoidee traumatiche (TSAH).

Le TSAH sono raccolte ematiche che si localizzano nello spazio subaracnoideo, nel quale scorre il liquido cefalorachidiano (CSF), e possono essere provocate dalla rottura dei piccoli vasi della pia madre in seguito ad un insulto traumatico. Il sanguinamento è riconoscibile alla TCsmc come un'iperdensità a livello delle cisterne basilari e dei solchi e scissure encefaliche. In alcuni casi questi stravasi ematici sono conseguenza dell'espansione di emorragie intraventricolari o intracerebrali nello spazio subaracnoideo. Le TSAH, in assenza di altre lesioni intracraniche concomitanti, non si associano ad una prognosi severa; allo stesso tempo, però, esse sono presenti in circa il 44% dei traumi cranici severi, i quali hanno un rischio di morte significativo^{48,60}.

- Contusioni cerebrali ed emorragie intraparenchimali.

Le contusioni cerebrali focali sono le più frequenti lesioni intracraniche associate al TBI. Generalmente si realizzano a livello dei poli e delle superfici inferiori dei lobi frontali e parietali, regioni particolarmente suscettibili all'impatto diretto contro le protuberanze ossee della base cranica nel contesto di traumi da accelerazione-decelerazione; possono localizzarsi omolateralmente alla sede del trauma (lesioni da colpo) oppure controlateralmente ad essa (lesioni da contraccolpo). La patogenesi delle contusioni cerebrali consiste nel danneggiamento dei piccoli vasi parenchimali ed esita nella formazione di diffuse aree emorragiche petecchiali ed edema circostante. L'estensione e la coalescenza di queste regioni emorragiche della sostanza grigia può risultare nello sviluppo di un ematoma intraparenchimale, il quale può produrre un effetto massa significativo e precipitare un'erniazione cerebrale.

La mortalità degli ematomi intracerebrali dipende dalla possibilità di ridurre chirurgicamente la pressione intracranica e dallo stato di coscienza del paziente prima dell'intervento neurochirurgico^{48,61}.

- Danno assonale diffuso (DAI, Diffuse Axonal Injury) o focale.

Il DAI è un processo patologico provocato dalle forze tangenziali che si generano in corso di TBI ed è caratterizzato da un insulto assonale primario, in cui si ha lacerazione degli assoni, e da un insulto secondario, il quale esita in modificazioni patologiche progressive dei neuroni ed infine nella morte cellulare. Per quanto riguarda l'aspetto strumentale, è difficile identificare le piccole e multiple lesioni della sostanza bianca alla TCsmc; esse sono più facilmente visualizzabili mediante lo studio MRI (Magnetic Resonance Imaging) e sono identificabili a livello della sostanza bianca del corpo calloso, della capsula interna e del mesencefalo. Il DAI è classificato, in base alla durata delle manifestazioni cliniche associate, in lieve, moderato e severo. I pazienti affetti dalla forma severa si mantengono in uno stato di coma profondo per un periodo prolungato, e presentano disfunzioni tronco-encefaliche e autonome⁴⁸.

Oltre agli interventi neurochirurgici di evacuazione degli ematomi intracranici, non esistono oggi altri interventi specifici in grado di riparare gli esiti del danno cerebrale primario. L'unico approccio in grado di ridurre l'incidenza è la prevenzione primaria, tramite interventi di salute pubblica, finalizzata a ridurre la frequenza e la severità del TBI⁴⁸.

4.2 Danno cerebrale secondario

Il danno cerebrale secondario contribuisce all'outcome neurologico in seguito a un TBI. Esso consiste in una serie di alterazioni funzionali e anatomiche a livello cellulare, le quali conducono ad una cascata molecolare avviata al momento dell'impatto e che si mantiene per ore o giorni dallo stesso. Le modificazioni intra- ed extracellulari che si realizzano sono innescate probabilmente da una massiva depolarizzazione neuronale al momento del trauma e dai disturbi ionici che ne derivano⁴⁸. Gli eventi patologici sono rappresentati da:

- Neurotossicità provocata da un eccessivo rilascio di neurotrasmettitori eccitatori, quali il glutammato (eccitotossicità);
- Perossidazione delle membrane cellulari sostenuta dai radicali liberi dell'ossigeno;
- Disfunzione mitocondriale;
- Squilibri elettrolitici;
- Risposta infiammatoria;
- Ischemia secondaria al danneggiamento e all'occlusione del microcircolo, e associata al vasospasmo;
- Apoptosi neuronale.

Le cellule sono provviste di alcuni meccanismi di difesa dal danno cerebrale secondario, quali le molecole ad azione antiossidante, ma questi sono rapidamente sopraffatti, così che l'integrità strutturale e funzionale dei neuroni è messa gravemente a repentaglio. Di conseguenza i neuroni vanno incontro a morte cellulare; inoltre, i meccanismi sopracitati sono anche in grado di determinare edema cerebrale ed incrementare la pressione intracranica, precipitando ulteriormente il danno cerebrale^{48,62-64}.

I meccanismi neurochimici, neuroanatomici e neurofisiologici del danno cerebrale secondario sono stati studiati intensamente nell'animale da esperimento. Si pensa che, nonostante l'impossibilità di riparare in modo efficace le conseguenze del danno cerebrale primario, alcune alterazioni associate a quello secondario possano invece essere reversibili. Sono stati condotti numerosi trials preclinici e clinici al fine di dimostrare l'efficacia di interventi a scopo neuroprotettivo che potessero prevenire il danno cerebrale secondario, ma al momento non sono state individuate strategie terapeutiche vantaggiose⁶⁵.

4.3 Danno sistemico secondario

L'entità della disfunzione neurologica secondaria a un TBI è determinata prevalentemente dalla severità del danno cerebrale secondario. Quest'ultimo, però, è a sua volta influenzato dalla presenza di alcune condizioni patologiche che affliggono il paziente precedentemente al realizzarsi del trauma, oppure che insorgono in concomitanza dell'evento traumatico: l'età del paziente e le complicanze post-traumatiche sistemiche sono validi esempi di questi cofattori.

La prevenzione di queste comorbidità sistemiche secondarie al trauma è uno degli obiettivi primari nella gestione acuta dei pazienti vittime di TBI⁴⁸.

- **Ipossia.**

L'ipossia, così come l'ipercapnia, è un fattore determinante nell'incrementare la mortalità associata al TBI. Essa può essere provocata da un danneggiamento dell'apparato respiratorio conseguente al trauma (lesioni a carico del torace, dei polmoni o ostruzione delle vie aeree), dalla presenza di apnea transitoria o persistente secondaria alla compressione dei centri respiratori tronco-encefalici a causa delle lesioni intra- o extracraniche post-traumatiche, oppure da un'inadeguata gestione delle vie aeree da parte del personale sanitario (ad esempio, incapacità di adeguata intubazione orotracheale)⁴⁸.

- **Ipotensione e anemia.**

L'ipotensione è un fattore dirimente nel peggiorare la prognosi dei pazienti vittime di TBI. L'ipotensione sistemica, ad esempio conseguenza di un

sanguinamento abbondante, si associa a una riduzione della perfusione cerebrale e, quindi, ad ischemia. Allo stesso modo, l'anemia provocata da un'emorragia severa si correla a una ridotta capacità di trasporto di ossigeno al tessuto cerebrale, precipitandone l'ischemia e la morte neuronale⁴⁸.

- Iperpiressia e crisi epilettiche.

Queste condizioni possono realizzarsi come conseguenza del TBI e precipitarne la gravità. Entrambe, infatti, determinano un incremento delle richieste metaboliche a carico di alcune aree encefaliche, favorendo il danno neuronale e provocando un incremento della pressione intracranica mediante l'aumento della perfusione di queste stesse regioni cerebrali⁴⁸.

- Coagulopatia intravascolare disseminata (CID).

La CID si realizza in quasi un terzo dei pazienti vittime di TBI severo ed è associata a un maggior rischio di progressione delle lesioni emorragiche intracraniche, a un peggioramento della prognosi e a una mortalità più elevata. Spesso la coagulopatia è associata all'assunzione da parte del paziente di farmaci ad azione anticoagulante o antiaggregante; lo stesso TBI, però, è in grado di scatenare una condizione di inappropriata coagulazione intravascolare, con conseguente coagulopatia da consumo, attraverso la liberazione in circolo di fattore tissutale e fosfolipidi di origine encefalica⁶⁶.

- Alterazioni metaboliche, quali ipoglicemia o iperglicemia⁶³.

4.4 Fisiopatologia del MTBI

La fisiopatologia del trauma cranico lieve merita un trattamento a parte, in quanto i meccanismi di danno si limitano ad agire a livello neurobiochimico, senza che si manifestino vere e proprie lesioni a livello microstrutturale.

Il danno cerebrale primario può realizzarsi, in alcuni casi, provocando la genesi di contusioni della corteccia cerebrale da colpo o da contraccolpo.

Nei modelli sperimentali di MTBI è stato dimostrato che l'aumento dei flussi ionici transmembranari, l'aumentato rilascio di glutammato, acetilcolina e aspartato, le anomalie dei sistemi enzimatici e l'accumulo di acido lattico, ossido nitrico e radicali liberi siano fattori dirimenti nel determinare il danno cerebrale secondario⁴⁸.

Nel MTBI non si verifica la lacerazione degli assoni costituenti la sostanza bianca cerebrale, come invece accade nel TBI severo e moderato, bensì si hanno alterazioni assonali di grado inferiore, quali lo stiramento, la torsione o la disorganizzazione dei neurofilamenti appartenenti alle fibre nervose. Queste modificazioni provocano il rigonfiamento assonale, la degenerazione Walleriana e, in alcuni casi, lo sviluppo del danno assonale diffuso o focale⁶⁷.

La valutazione neuroradiologica mediante MRI funzionale, TC perfusionale, PET (Positron Emission Tomography) e SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography) dell'encefalo di pazienti vittime di MTBI ha dimostrato la frequente presenza di estese anomalie cerebrali, sostenendo quindi che, nonostante l'assenza di alterazioni morfologiche macroscopiche, questa forma di TBI sia comunque caratterizzata da ampie alterazioni funzionali^{48,67}.

5. Manifestazioni cliniche del MTBI

5.1 Sintomi e segni precoci di MTBI

All'accesso al DEA la stragrande maggioranza dei pazienti vittime di MTBI presenta una scarsa sintomatologia in via di risoluzione o, addirittura, risulta asintomatico.

Le manifestazioni cliniche che possono associarsi al trauma cranico di lieve entità non sono generalmente correlate alla presenza di lesioni intracraniche significative.

In presenza di commozione cerebrale, quindi di disfunzione neurologica post-traumatica transitoria e reversibile, i tipici sintomi riscontrati sono rappresentati dallo stato confusionale e dall'amnesia post-traumatica (PTA, Post-Traumatic Amnesia), in alcuni casi preceduti dalla perdita di coscienza (LOC, Loss Of Consciousness), elemento spesso assente. La LOC non è, quindi, un marker clinico frequente della concussione cerebrale. Questi sintomi, così come altre manifestazioni cliniche

comunemente identificate, possono comparire immediatamente in seguito al traumatismo, oppure evolvere gradualmente nell'arco di minuti o ore dall'impatto.

La PTA è caratterizzata dalla perdita della memoria riguardante l'evento traumatico, ma in alcuni casi può associarsi ad amnesia retrograda o anterograda, con perdita della memoria riguardante gli eventi immediatamente precedenti o successivi al trauma. Nel corso della raccolta dell'anamnesi del TBI è importante che il personale sanitario indaghi la presenza e la severità dello stato confusionale, della PTA e della LOC, al fine di prevedere eventuali complicanze post-traumatiche.

Altri sintomi frequentemente associati al MTBI sono rappresentati da:

- Cefalea;
- Vertigini e instabilità posturale;
- Nausea e vomito;
- Lievi disturbi cognitivi e del comportamento, fotofobia e sensibilità ai rumori, e disturbi del sonno, i quali tendono a comparire e persistere nelle ore o nei giorni successivi al TBI.

In alcuni casi non è possibile definire dei sintomi riconducibili al TBI, ma sono identificabili dei segni piuttosto indicativi, quali:

- Lievi e transitorie alterazioni della capacità di memorizzazione;
- Disorientamento;
- Disattenzione;
- Fissità o vacuità dello sguardo;
- Rallentamento nelle capacità di rispondere ad una domanda o di eseguire un ordine;
- Eloquio lento o scarsamente coerente;
- Disturbi transitori della sfera affettiva;
- Alterazioni dello stato di coscienza, rispetto alle condizioni basali.

Le manifestazioni cliniche associate al MTBI tendono a risolversi spontaneamente nell'arco di minuti o ore dall'impatto traumatico. In alcuni casi, invece, possono protrarsi per alcuni giorni, o addirittura settimane^{48,68,69}.

5.2 Crisi epilettiche post-traumatiche

Le crisi epilettiche post-traumatiche (PTS, Post-Traumatic Seizures) sono abbastanza frequenti nel corso delle prime 48 ore seguenti ad un TBI, sono di breve durata e probabilmente innescate da alterazioni transitorie di tipo meccanico o neurobiochimico che si realizzano in sede cerebrale. Le PTS sono eventi sintomatici acuti e isolati, non inquadrabili come una vera e propria sindrome epilettica.

Si realizzano in meno del 5% dei pazienti vittime di TBI lieve o moderato e si rendono più frequenti con l'aumentare della severità del trauma, specialmente in presenza di lesioni intracraniche emorragiche.

Il 50% delle PTS si realizza entro le prime 24 ore dal trauma; addirittura un quarto di tutte le PTS si manifestano entro la prima ora. Più precoci sono, più queste crisi epilettiche tendono ad essere generalizzate; oltre la prima ora dal trauma, la maggior parte delle PTS si tratta di crisi parziali semplici o crisi focali secondariamente generalizzate.

I pazienti che manifestano PTS hanno un rischio 4 volte maggiore rispetto alla popolazione generale di sviluppare epilessia post-traumatica. Si stima che il TBI, infatti, rappresenti la causa del 20% delle forme di epilessia. Spesso l'utilizzo di farmaci antiepilettici si rende necessario in caso di PTS nel periodo acuto e subacuto che segue un TBI, oppure nei soggetti a rischio di sviluppare tali crisi o nei quali lo sviluppo di PTS potrebbe essere potenzialmente fatale; non è invece raccomandata la somministrazione di farmaci anticonvulsivanti a lungo termine e a scopo profilattico in seguito a un unico episodio isolato^{48,70}.

5.3 Sindrome post-commotiva

La commozione cerebrale si realizza quando al TBI conseguono lievi alterazioni neurobiochimiche e alterazioni microstrutturali reversibili che determinano la comparsa di disfunzioni neurologiche transitorie e spontaneamente guaribili, rappresentate prevalentemente da stato confusionale, PTA e LOC.

Queste modificazioni tendono a regredire autonomamente nell'arco di pochi giorni o settimane dal trauma. La persistenza dei sintomi concussivi in seguito a un MTBI

viene definita sindrome post-commotiva (PCS, Post-Concussive Syndrome), ed è generalmente caratterizzata da anomalie dell'ambito cognitivo, psicomotorio e comportamentale. I sintomi che più frequentemente persistono nel tempo sono la cefalea, le vertigini, la difficoltà di attenzione e concentrazione, l'amnesia dell'evento traumatico, i disturbi del sonno, l'irritabilità e la depressione.

In passato si credeva che questa sindrome avesse una spiegazione a livello psicosomatico; è stata, invece, dimostrata la persistenza di anomalie funzionali cerebrali allo studio neuroimaging PET, sia per quanto riguarda l'analisi metabolica (up-take di glucosio), sia mediante analisi perfusionale.

L'incidenza della PCS è stimata al 10%-58% a un mese dal MTBI; nella maggior parte dei casi tende a risolversi entro 3-12 mesi dall'evento traumatico.

Raramente, la persistenza della sintomatologia concussiva può essere spiegata dallo sviluppo di lesioni intracraniche conseguenti al MTBI. In questo caso gli esami di neuroimaging strutturale, quali la TC e la risonanza magnetica (MRI), saranno in grado di evidenziare la presenza di anomalie, spesso non identificate alla TCsmc all'accesso del paziente al DEA. Generalmente si tratta di lesioni quali:

- Contusioni cerebrali, le quali si associano a edema ed ischemia localizzate, e a un effetto massa. Esse possono rallentare la guarigione del paziente in seguito a MTBI.
- Emorragie intracraniche, quali ematomi intracerebrali, subdurali (SDH) o epidurali (EDH), le quali possono andare incontro a progressione nel tempo, associandosi a un graduale deterioramento dello stato neurologico del soggetto. In caso di EDH, ad esempio, un paziente inizialmente diagnosticato come vittima di MTBI può andare incontro, in seguito a un "intervallo lucido" durante il quale si presenta asintomatico dal punto di vista neurologico, a un deterioramento dello score GCS, così che sarà definitivamente riclassificato come affetto da TBI moderato o severo^{48,50,61,68}.

5.4 Complicanze a lungo termine del MTBI

Oltre alla PCS, esistono numerose altre sequele neurologiche che possono conseguire ad un MTBI, anche se, nella maggior parte dei casi, un'adeguata gestione diagnostico-terapeutica del trauma determina un recupero funzionale completo.

Altre note complicanze a lungo termine del MTBI sono:

- Cefalee post-traumatiche;
- Epilessia post-traumatica;
- Vertigini post-traumatiche;
- Lesioni traumatiche dei nervi cranici, con conseguenti anosmia, diplopia o nevralgie faciali;
- Sindrome da secondo impatto;
- Encefalopatia traumatica cronica.

La sindrome da secondo impatto è una condizione caratterizzata dalla formazione di edema cerebrale diffuso conseguente a un secondo MTBI, realizzatosi in un paziente ancora sintomatico per un precedente trauma cranico. L'edema cerebrale diffuso è raro, ma si tratta di una delle rare complicanze potenzialmente fatali del MTBI; si ipotizza che sia provocato da un disordine dell'autoregolazione vascolare cerebrale, che esita in congestione cerebrovascolare e stravasamento di liquido nell'ambiente interstiziale, con conseguente incremento della pressione intracranica⁷¹.

L'encefalopatia traumatica cronica, invece, si riferisce a quell'aggregazione di deficit cognitivi e neuropsicologici (modificazioni del comportamento, depressione e tendenze suicide) provocati da MTBI ripetuti nel tempo. Sono stati anche descritti casi caratterizzati da parkinsonismo o altre anomalie della deambulazione e dell'eloquio⁷².

6. Valutazione e gestione del paziente con MTBI

6.1 Anamnesi del trauma ed esame obiettivo

In seguito a un traumatismo a carico del cranio, è sempre necessaria un'attenta valutazione medica. Di fondamentale importanza è l'anamnesi del trauma, in modo da ottenere informazioni riguardanti la dinamica dello stesso e il rischio di sviluppare lesioni intracraniche. Inoltre, è importante analizzare le comorbidità del paziente, anche in funzione dell'età, e gli eventuali fattori di rischio di sanguinamento, quali le coagulopatie o l'assunzione di farmaci anticoagulanti o antiaggreganti, così come l'eventuale assunzione di alcol o sostanze stupefacenti, i quali possono modificare lo stato neurologico del soggetto indipendentemente dal trauma.

L'esame obiettivo (EO) deve indagare in prima istanza lo stato neurologico del paziente; alterazioni persistenti dello stato mentale, perdita di coscienza prolungata o disfunzioni neurologiche all'esame obiettivo neurologico (EON) necessitano di valutazione specialistica, quindi esami strumentali di neuroimaging e eventuale consulenza neurochirurgica⁴⁸.

La valutazione dello stato neurologico consiste principalmente in:

- Definizione dello score GCS.

La scala GCS valuta la responsività oculare, verbale e motoria a stimoli applicati dall'operatore sul paziente. Questa scala di valutazione neurologica fu realizzata per la valutazione dei pazienti vittime di TBI dopo almeno 6 ore dal trauma, e la sua applicabilità prevedeva che si trattasse di TBI isolato, in un paziente emodinamicamente stabile e in assenza di ipossia. Ciò nonostante, la sua dimostrata affidabilità, la riproducibilità, il valore predittivo per la prognosi generale e la semplicità di applicazione hanno reso la GCS lo strumento standard di valutazione di tutte le alterazioni dello stato mentale nel setting acuto⁴².

Il punteggio GCS consente di classificare il TBI come lieve (GCS 13-15), moderato (GCS 9-12) o severo ($GCS \leq 8$)^{9,17,23}.

Questo score deve essere monitorato in corso di ospedalizzazione al fine di determinare l'outcome prognostico del paziente traumatizzato: il deterioramento progressivo dello stato cognitivo del soggetto suggerisce un

incremento di pressione intracranica secondario all'espansione di una lesione emorragica cerebrale o l'evoluzione dell'edema cerebrale, i quali possono risultare eventi rapidamente fatali^{42,48}.

- Valutazione delle pupille.

L'esame obiettivo delle pupille consiste nell'analisi del diametro, della forma e della simmetria pupillare, e del riflesso fotomotore. Il riscontro di anisocoria (disuguaglianza del diametro pupillare), midriasi o perdita del riflesso fotomotore può essere indicativo di sindrome da erniazione cerebrale⁴⁸.

- Valutazione delle funzioni del tronco encefalico e dei nervi cranici.

L'integrità del tronco encefalico è indagata mediante la valutazione delle pupille, dei movimenti oculari e del pattern respiratorio. Inoltre, è possibile studiare la presenza dei riflessi oculo-cefalico ed oculo-vestibolare. L'integrità dei nervi cranici (NC) è in genere stimata mediante la valutazione dei riflessi e dei movimenti oculari (NC II, III, IV, VI), della sensibilità sul volto (NC V), della mimica facciale (NC VII) e del riflesso del vomito (NC IX e X)⁴⁸.

- Esame della funzionalità motoria e dei riflessi tendinei profondi.

La valutazione della motilità consiste nella determinazione della forza muscolare e della sua simmetria, e nella ricerca di eventuali segni di lato: la presenza di emiparesi controlaterale rispetto ad una pupilla dilatata e fissa è indicativa di sindrome da erniazione cerebrale, conseguente a una ICH.

La presenza di un danno a carico delle strutture neuronali localizzate al di sopra del mesencefalo è testimoniata dalla "postura decorticata" (anormale flessione degli arti superiori, ed estensione e intra-rotazione degli arti inferiori); la "postura decerebrata" indica la presenza di una lesione più caudale e a prognosi peggiore (anormale estensione di arti superiori e inferiori, e del collo). Ulteriori reperti obiettivi consistono nella presenza, grado di responsività e simmetria dei riflessi osteotendinei (ROT) e nella valutazione del riflesso estensorio plantare (segno di Babinski), indice aspecifico di una lesione del tratto corticospinale⁴⁸.

- Esame obiettivo delle strutture extracraniche.

E' importante anche la valutazione dell'integrità delle ossa craniche e dei tegumenti. Elementi comunemente riscontrati in seguito a TBI sono le lacerazioni dello scalpo, le fratture delle ossa del cranio e, più raramente, le lesioni del midollo spinale in sede cervicale e la dissecazione dell'arteria carotide. Fondamentale è l'eventuale riscontro di segni indicativi di frattura a carico della base cranica, tra cui la presenza di sangue nel canale uditivo esterno e l'emotimpano, la rinorrea e l'otorrea di CSF, il "segno degli occhi di procione" (ecchimosi periorbitale), il segno di Battle (ematomi retroauricolari) e i deficit a carico dei nervi cranici, specialmente il VII e l'VIII⁴⁸.

Sono stati sviluppati, inoltre, numerosi strumenti diagnostici utili al riconoscimento della commozione cerebrale, nel caso in cui essa venga sospettata: la Standardized Assessment of Concussion (SAC), la Post-Concussion Symptom Scale and Graded Symptom Checklist, la Westmead Post-Traumatic Amnesia Scale (WPTAS), il Immediate Post-Concussion Assessment and Cognitive Testing (ImPACT) e altri.

Ad ogni modo, un'attenta valutazione medica è in grado di discriminare la presenza di commozione cerebrale anche in assenza dell'ausilio di questi strumenti standardizzati⁷³.

6.2 Diagnostica per immagini

La valutazione neuroradiologica mediante TC del cranio senza mezzo di contrasto (TCsmc) è un elemento fondamentale della gestione clinica del paziente vittima di MTBI, in particolare in presenza di fattori di rischio per lo sviluppo di lesioni emorragiche intracraniche. Nonostante nella stragrande maggioranza dei casi la TCsmc non identifichi la presenza di alcuna anomalia post-traumatica, talora sono riscontrate emorragie intracraniche, che in alcuni casi richiedono l'intervento neurochirurgico. Nella fattispecie, sembrerebbe che vi sia una prevalenza di anomalie alla TCsmc del 5% nei pazienti vittime di MTBI con GCS pari a 15, e una prevalenza del 30% nei pazienti con MTBI e GCS pari a 13. Soltanto nell'1% dei casi, però, le lesioni conseguenti a un MTBI necessitano di intervento neurochirurgico⁷⁴.

Poiché vi sono forti evidenze che la clinica del paziente con MTBI possa predire la presenza di ICH alla TCsmc, è necessario definire quale sia la categoria di soggetti a rischio di complicanze acute post-traumatiche a cui riservare lo studio neuroradiologico e a quali pazienti invece non sia opportuno somministrare la TCsmc, in ottica di radioprotezione, in quanto risulterebbe ragionevolmente negativa^{19,20,74}.

6.2.1 Criteri clinici per la selezione dei pazienti con MTBI da sottoporre a TCsmc

La selezione dei pazienti vittime di MTBI candidati alla TCsmc al fine di escludere la presenza di ICH traumatiche deve basarsi su fattori clinici. Sono stati sviluppati, e successivamente validati da studi prospettici, due criteri clinici sensibili e specifici: la Canadian CT Head Rule²⁰ e i New Orleans Criteria¹⁹.

Secondo la Canadian CT Head Rule (CCHR), definita da Stiell et al. nel loro lavoro del 2001, i pazienti con MTBI (GCS 13-15) devono essere sottoposti a TCsmc quando presentano almeno uno tra i seguenti elementi:

- Alto rischio (di intervento neurochirurgico):
 - Score GCS < 15 a 2 ore dal trauma;
 - Sospetto clinico di frattura aperta o depressa del cranio;
 - Segni clinici di frattura della base cranica (emotimpano, “segno degli occhi di procione”, segno di Battle, otorrea o rinorrea di CSF);
 - Vomito ripetuto (più di un episodio);
 - Età \geq 65 anni.
- Medio rischio (di lesioni intracraniche alla TC):
 - Amnesia post-traumatica per più di 30 minuti;
 - Dinamica a rischio (eiezione da motoveicolo, investimento di pedone, caduta da più di 1 metro o 5 scalini).

In questo studio, però, sono stati esclusi i pazienti affetti da diatesi emorragica o in terapia anticoagulante orale, e coloro che presentavano un deficit neurologico focale o una crisi epilettica in seguito al trauma. Secondo questo protocollo, quindi, questi

soggetti devono sempre essere sottoposti a TCsmc, indipendentemente dagli altri fattori clinici²⁰.

I New Orleans Criteria (NOC), sviluppati da Haydel ed al. (2000), sono applicabili soltanto sui pazienti con MTBI e GCS pari a 15; essi indicano di eseguire TCsmc in caso di:

- Cefalea;
- Vomito;
- Età > 60 anni;
- Intossicazione con alcol o sostanze stupefacenti;
- Deficit della memoria a breve termine;
- Evidenza di trauma al di sopra delle clavicole;
- Crisi epilettica post-traumatica¹⁹.

Questi criteri sono stati confermati dalle linee guida sulla gestione dei pazienti con MTBI pubblicate dall'American College of Emergency Physicians (ACEP)⁸.

Sono stati condotti alcuni studi con la finalità di validare e comparare l'efficacia di questi criteri: in uno di essi entrambi i protocolli sono risultati sensibili (100%) nell'identificare la presenza di ICH clinicamente significative o con indicazioni all'intervento neurochirurgico, e la CCHR è stata valutata come più specifica⁷⁵; un altro studio ha confermato l'alta sensibilità di entrambi i criteri (100%) nell'identificazione delle ICH neurochirurgiche, una maggiore sensibilità per qualsiasi tipologia di lesione intracranica per i NOC e una maggiore specificità della CCHR⁷⁶; altri studi hanno confermato questi dati⁷⁷.

In definitiva, quindi, la CCHR e i NOC hanno una sensibilità equivalente nel riconoscere la presenza di ICH significative, ma la CCHR ha maggiore specificità; questa discrepanza tra i due protocolli deriva, probabilmente, dalla presenza dell'intossicazione da alcol o droghe tra i criteri di inclusione dei NOC.

Questi criteri sono applicabili anche nei pazienti con MTBI in assenza di LOC, PTA o qualsiasi altro sintomo e segno di commozione cerebrale: tuttavia, in questa categoria di pazienti, vittime di un trauma probabilmente ancor più lieve, la prevalenza di anomalie alla TCsmc è più bassa, per cui vi sarebbe la necessità di

validare in modo prospettico se i protocolli CCHR e NOC abbiano una specificità adeguata anche in questo subset.

La TCsmc è fondamentale per definire la prognosi e la gestione terapeutica dei pazienti con MTBI. Il rischio di deterioramento neurologico successivamente al riscontro di una TCsmc negativa per lesioni focali acute è estremamente basso in questi soggetti⁷⁸.

Nella figura riportata in seguito (*Fig. 3*) è esposto il protocollo decisionale adottato dalle linee guida NICE (2014)⁹ per somministrare la TCsmc ai pazienti vittime di TBI. I fattori presi in considerazione sono analoghi a quelli relativi alla CCHR^{20,75}.

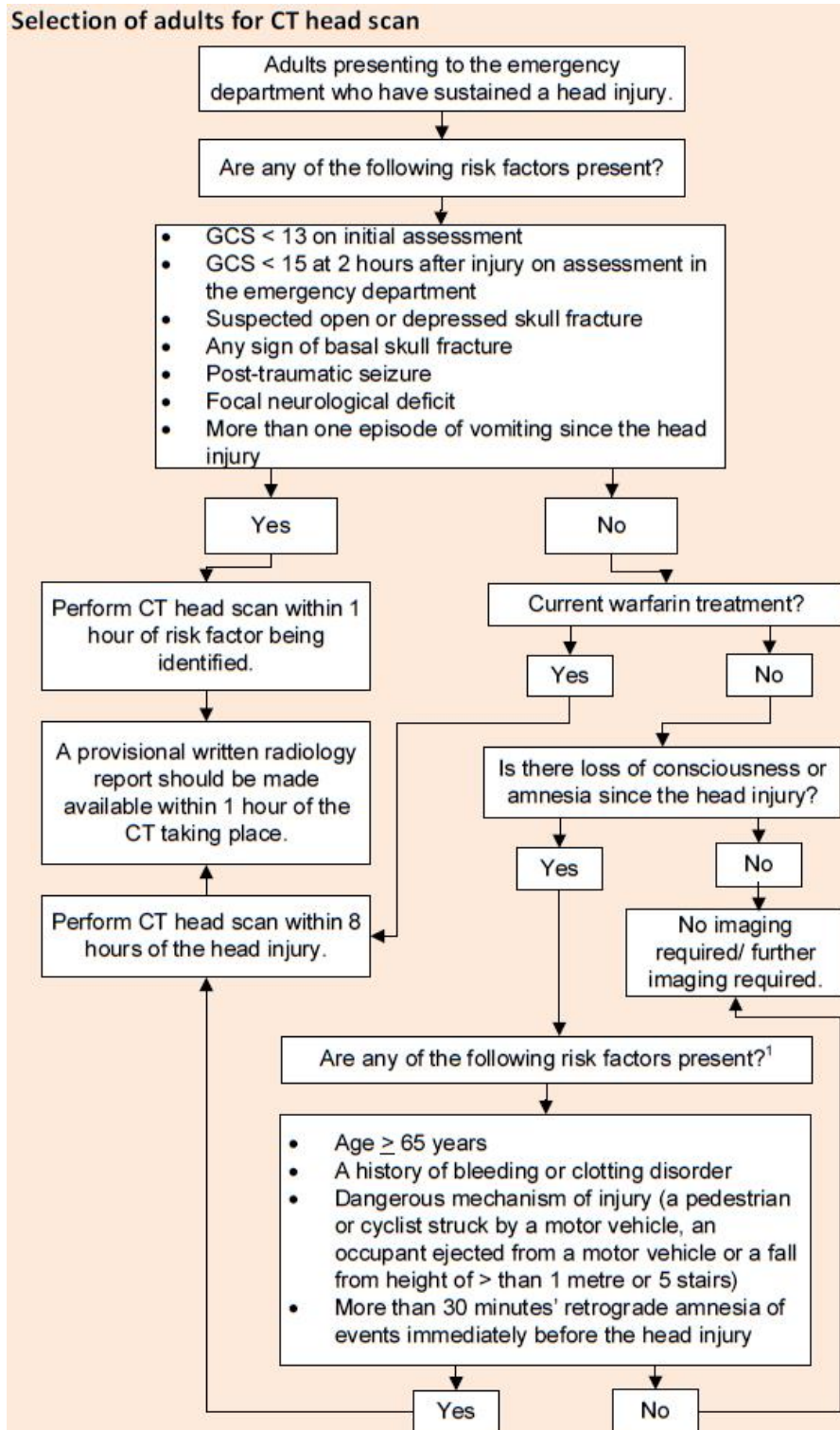


Figura 3. Algoritmo decisionale per la selezione dei pazienti adulti vittime di TBI candidati alla TC cranio smc. (National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Head Injury: Triage, Assessment, Investigation and Early Management of Head Injury in Children, Young People and Adults. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright (c) National Clinical Guideline Centre, 2014; 2014)

6.2.2 Il ruolo della MRI

La TCsmc è l'esame strumentale di riferimento per la valutazione delle complicanze acute del TBI: la stragrande maggioranza delle ICH clinicamente significative è identificabile con la TC del cranio.

La MRI, invece, ha un ruolo ragguardevole nella valutazione dei pazienti vittime di sequele post-traumatiche a lungo termine. La MRI è più sensibile della TCsmc nell'individuazione di piccole aree di contusione cerebrale, del danno assonale diffuso (DAI), delle lesioni ischemiche post-traumatiche e di alcune lesioni emorragiche, quali i sanguinamenti localizzati a livello della base del cranio o nella fossa cranica posteriore. Secondo alcuni studi, il 30% dei pazienti vittime di MTBI presenta anomalie alla MRI, nonostante l'assenza di reperti significativi alla TCsmc. Nella maggior parte dei casi queste anomalie consistono in patterns di danno assonale, spesso non conseguenti al TBI e non chiaramente correlati alla gravità del trauma e alla prognosi del paziente; in alcuni casi sono state identificate piccole aree di contusione cerebrale ed emorragie subaracnoidee, possibilmente correlate a un peggior outcome.

La MRI e la diagnostica per immagini di tipo funzionale potrebbero assumere, quindi, un ruolo importante nella diagnosi e nella gestione riabilitativa di quei pazienti affetti da disfunzioni neurologiche post-traumatiche a lungo termine^{48,79}.

6.3 Esami di laboratorio

Non vi sono esami di laboratorio di particolare utilità nella valutazione dei pazienti con MTBI. In alcuni casi è indicata la misurazione dell'alcolemia o l'esecuzione dell'esame tossicologico delle urine, al fine di interpretare adeguatamente lo stato cognitivo del paziente.

Sono stati condotti svariati studi al fine di identificare markers biochimici che si comportassero da fattori predittivi di outcome a lungo termine in seguito al MTBI; quando si realizza un trauma cerebrale, infatti, dagli assoni danneggiati si liberano proteine, le quali sono in grado di attraversare la barriera ematoencefalica (BEE) e si rendono rilevabili nella circolazione ematica. Il dosaggio della maggior parte di

queste sostanze non ha presentato alcuna correlazione con la severità del danno cerebrale e quindi con la prognosi. Soltanto la proteina S-100B è in grado di predire la presenza di reperti anomali alla TCsmc se dosata entro 4 ore dal trauma; essa, però, ha scarsa specificità per il SNC (sistema nervoso centrale), in quanto ritrovata anche nel tessuto adiposo, nella cartilagine e nella cute, e spesso risulta elevata nei traumi multipli in assenza di TBI⁴⁸.

6.4 Osservazione e dimissione

I pazienti vittime di MTBI presentano un rischio, anche se minimo, di sviluppare complicanze intracraniche, per cui vi è l'indicazione generale di mantenerli sotto osservazione clinica per un ragionevole periodo di tempo (in genere 4-6 ore), per poi consentire la dimissione a domicilio⁴⁸. Ovviamente la possibilità di dimettere un paziente con trauma cranico o la necessità di ricoverarlo in regime ospedaliero e sottoporlo a ulteriori esami clinici e strumentali dipende dall'entità del rischio di complicanze post-traumatiche.

6.4.1 Indicazioni al ricovero dei pazienti con MTBI

Secondo le linee guida NICE (National Institute for Health and Care Excellence) del 2014, affinché venga presa la decisione di ricoverare un paziente vittima di trauma cranico è necessario che siano presenti i seguenti criteri:

- Presenza di lesioni intracraniche significative al neuroimaging;
- Persistenza di un punteggio GCS inferiore a 15, indipendentemente dai reperti alla diagnostica per immagini;
- Impossibilità di sottoporre un soggetto alla TCsmc, in presenza di indicazioni a eseguirla, a causa di mancata disponibilità della strumentazione o paziente non collaborante;
- Persistenza di segni clinici sospetti (ad esempio, vomito persistente, cefalea intensa, meningismo, otorrea o rinorrea);
- Presenza di ulteriori fonti di preoccupazione (ad esempio assunzione di sostanze d'abuso o intossicazione alcolica, presenza di trauma in altre sedi).⁹

Per quanto riguarda i pazienti in terapia con farmaci anticoagulanti o antiaggreganti, e quelli affetti da coagulopatie vi è ancora ampia discordanza tra i vari protocolli di

gestione proposti nel tempo: le linee guida NICE⁹ sostengono che sia appropriato dimettere a domicilio questi soggetti dopo aver confermato l'assenza di ICH alla TCsmc all'accesso al DEA; le linee guida ACEP⁸ sembrano anch'esse suggerire questa opzione; le linee guida EFNS (European Federation of Neurological Societies)¹⁷ e le linee guida di riferimento nazionale italiane ASSR (Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali)²⁵, invece, sostengono la necessità di mantenere questi pazienti sotto stretto follow-up neurologico per almeno 24 ore, eseguire una seconda TCsmc per escludere complicanze intracraniche subacute, e infine considerare la dimissione a domicilio.

La maggior parte dei pazienti che presentano anomalie alla TCsmc sono sottoposti a un ulteriore studio imaging di follow-up nell'arco di 24 ore, indipendentemente dalle modificazioni del quadro clinico; inoltre, in base all'esito della consulenza neurochirurgica verrà definita la necessità di sottoporre il paziente all'intervento chirurgico di evacuazione. Una possibile eccezione a questo iter di gestione clinica potrebbe essere il riscontro di emorragia subaracnoidea isolata, la quale sembra non correlare con un peggioramento dell'outcome neurologico nei pazienti con MTBI⁸⁰.

La necessità di ricoverare un paziente con MTBI potrebbe presentarsi anche nel caso in cui, nonostante l'asintomaticità del paziente e il basso rischio di ICH, non vi fosse la disponibilità di un parente o di un'altra figura responsabile in grado di monitorare lo stato neurologico del paziente a domicilio e l'eventuale insorgenza di complicanze tardive nei giorni successivi. Una strategia utile in questa situazione potrebbe consistere nell'esecuzione di una TCsmc al fine di escludere complicanze acute del MTBI, e quindi ragionevolmente anche il rischio di complicanze tardive, pur in assenza di indicazioni specifiche; questo approccio, ovviamente, si associa all'esposizione ingiustificata a elevate dosi di radiazioni ionizzanti.

6.4.2 Indicazioni alla dimissione a domicilio dei pazienti con MTBI

Secondo le linee guida NICE del 2014, è appropriato dimettere a domicilio un paziente vittima di MTBI quando:

- La valutazione clinica del paziente ha escluso un significativo rischio di ICH post-traumatiche, se la TCsmc non trovava indicazioni, e non vi sono ulteriori condizioni patologiche che indichino la necessità di ospedalizzazione;

- La TCsmc eseguita all'accesso al DEA non ha dimostrato la presenza di anomalie intracraniche, lo score GCS del paziente si è mantenuto o è ritornato a un valore pari a 15, e non vi sono ulteriori condizioni patologiche che indichino la necessità di ospedalizzazione;
- In seguito ad osservazione in regime ospedaliero di un soggetto a rischio di lesioni intracraniche, il paziente sia andato incontro a risoluzione di tutti i segni e i sintomi significativi. Non devono essere dimessi a domicilio i pazienti con MTBI che non hanno ancora raggiunto uno stato neurologico soddisfacente e un GCS pari al valore basale⁹.

Al momento della dimissione a domicilio è necessario istruire il paziente e i familiari sui comportamenti che dovranno essere adottati al fine di ottenere una completa remissione dei lievi sintomi conseguenti al traumatismo, su come identificare l'eventuale comparsa di complicanze a esordio ritardato e, quindi, quando rivolgersi al proprio Medico Curante o ripresentarsi al DEA. Queste indicazioni dovrebbero essere comunicate sia verbalmente sia in forma cartacea.

I sintomi di allarme sono rappresentati prevalentemente da:

- Sonnolenza o confusione mentale;
- Inabilità a risvegliare il paziente;
- Cefalea grave o in peggioramento;
- Agitazione, instabilità posturale o crisi epilettiche;
- Disturbi del visus;
- Vomito, febbre o rigidità nucale;
- Incontinenza urinaria o fecale;
- Deficit motori o parestesie a carico di una qualsiasi regione corporea.

Queste manifestazioni cliniche possono indicare l'insorgenza di un sanguinamento intracranico o l'espansione dell'edema cerebrale post-contusivo, per cui è necessario che il paziente acceda nuovamente al DEA, sia valutato mediante un attento esame obiettivo neurologico e venga rapidamente sottoposto a una TCsmc, non appena le condizioni cliniche siano stabili⁹.

Le raccomandazioni che il paziente con MTBI dovrebbe seguire a domicilio, al fine di favorire la risoluzione del quadro clinico associato alla commozione cerebrale, sono:

- Garantire un periodo di riposo fisico e cognitivo di almeno 24 ore;
- Tornare gradualmente alle attività della vita quotidiana;
- Evitare di praticare sport da contatto per almeno 1 settimana dal trauma;
- Evitare l'assunzione di alcol;
- Evitare l'assunzione di medicinali sedativi ed ipnotici⁹.

III. TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE

1. Introduzione

La terapia anticoagulante orale (TAO) è utilizzata comunemente, e sempre più frequentemente, per la profilassi e il trattamento delle complicanze tromboemboliche associate alla fibrillazione atriale (FA), al tromboembolismo venoso profondo (TVP), alle valvulopatie cardiache e alle protesi valvolari cardiache meccaniche e biologiche^{1,2}; inoltre, i farmaci anticoagulanti orali rappresentano lo standard terapeutico nei pazienti con Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi (APS)⁸¹. La TAO ha un ruolo profilattico importante anche nei soggetti affetti da Sindrome Coronarica Acuta (ACS) in cui coesistono condizioni patologiche che richiedono il trattamento anticoagulante, quali la fibrillazione atriale, l'aneurisma postinfartuale e la trombosi del ventricolo sinistro, la presenza di protesi valvolari cardiache o il tromboembolismo venoso: in questi pazienti la contestuale assunzione di farmaci antiaggreganti piastrinici e anticoagulanti riduce il rischio di eventi cardiovascolari maggiori, specialmente in coloro che sono stati sottoposti ad angioplastica con posizionamento di stent intracoronarico⁸². Infine, recenti evidenze sembrerebbero indicare la possibile utilità di somministrare farmaci anticoagulanti a basse dosi, in particolare rivaroxaban 2.5 mg o 5 mg due volte al giorno, in associazione alla doppia terapia antiaggregante piastrinica (DAPT, Dual Antiplatelet Therapy) nei pazienti con recente ACS e senza specifiche indicazioni al trattamento anticoagulante, al fine di ridurre la mortalità da cause cardiovascolari⁸³.

Le condizioni patologiche che necessitano un trattamento anticoagulante orale sono prevalentemente appannaggio dei soggetti anziani; con la progressiva crescita percentuale della popolazione senile stiamo assistendo a un incremento dell'incidenza di queste patologie⁸⁴ e, di conseguenza, a un parallelo aumento delle prescrizioni dei farmaci anticoagulanti orali, sia classici (VKA) che nuovi (AOD).

Sono scarsi i dati epidemiologici italiani riguardo l'utilizzo della TAO nell'ambito del nostro territorio nazionale, ma un'analisi di prevalenza condotta in USA e Puerto Rico può chiarificare l'entità di questo trend (*Fig. 4*): in base ai dati raccolti nel NTDB (American College of Surgeons National Trauma Data Bank) riguardo i pazienti ammessi in Trauma Centers in questi due stati, è stato stimato che la prevalenza di assunzione di warfarin è aumentata dal 2.3% al 4.0% nel 2006 rispetto

al 2002 ($p < 0.001$), e in particolare si è assistito a un incremento della prevalenza nella popolazione ultrasessantacinquenne dal 7.3% nel 2002 al 12.8% nel 2006 ($p < 0.001$)^{3,4}.

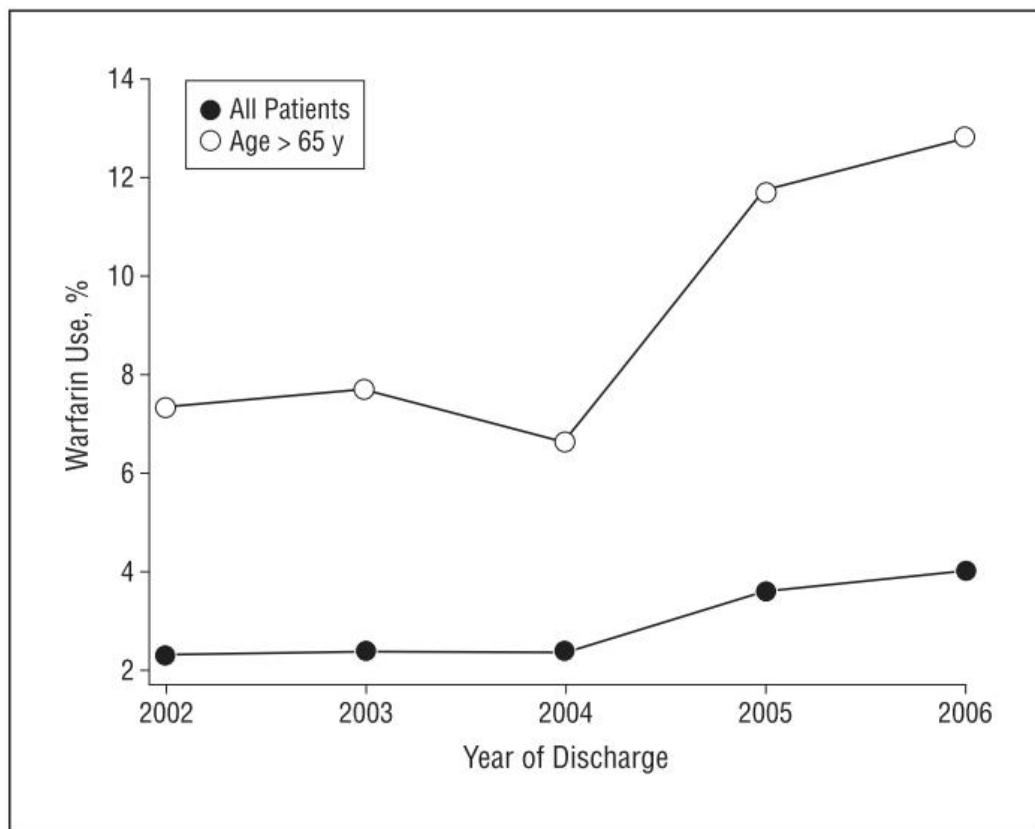


Figura 4. Andamento nel tempo della prevalenza di assunzione di warfarin. (Dossett LA, Riesel JN, Griffin MR, Cotton BA. Prevalence and implications of preinjury warfarin use: an analysis of the National Trauma Databank. Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960) 2011; 146(5): 565-70)

2. Il Warfarin e gli altri farmaci Antagonisti della Vitamina K

Il warfarin (Coumadin) e gli altri farmaci Antagonisti della Vitamina K (VKA), quali l'acenocumarolo (Sintrom) e il fenprocumone, trovano ampie applicazioni cliniche, nonostante siano gravati da un gran numero di problematiche: presentano un indice terapeutico estremamente ristretto, per cui è necessario monitorare attentamente e periodicamente il grado di anticoagulazione che determinano in ciascun soggetto, e hanno ampia variabilità farmacocinetica, quindi in ambito di posologia, in relazione al pattern genotipico del paziente e alle interazioni farmacologiche e dietetiche.

L'obiettivo della TAO con VKA è ottenere un livello coagulativo, valutato mediante i valori di PT (Tempo di Protrombina) e INR (International Normalized Ratio), in

range terapeutico, così da prevenire gli eventi tromboembolici in pazienti ad alto rischio e allo stesso tempo evitare l'insorgenza di eventi emorragici, gravi e frequenti complicanze dell'eccesso di terapia anticoagulante⁸⁵.

2.1 Indicazioni terapeutiche

Le indicazioni al trattamento anticoagulante con VKA sono rappresentate da:

- Prevenzione secondaria dello stroke ischemico e del TIA (Transient Ischemic Attack) nei pazienti con fibrillazione atriale (FA), trombosi o aneurisma postinfartuale del ventricolo sinistro, valvulopatia mitralica reumatica, protesi valvolari cardiache, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, o trombofilie congenite (deficit di Proteina C, Proteina S o Antitrombina III, Fattore V di Leiden, mutazione G20210A della protrombina, iperomocisteinemia secondaria a mutazioni dell'enzima MTHFR, o resistenza alla Proteina C attiva)⁸⁶⁻⁸⁹.
- Prevenzione e trattamento della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare acuta⁹⁰.
- Trattamento cronico della sindrome da anticorpi antifosfolipidi⁸¹.

2.2 Vantaggi della terapia anticoagulante con VKA

La TAO con VKA, rispetto all'utilizzo di altri farmaci anticoagulanti, presenta dei sostanziali vantaggi:

- Basso costo e ampia disponibilità.
- Ampia esperienza in campo clinico e familiarità con l'utilizzo dei VKA da parte dei medici.
- Possibilità di "reverseal" dell'attività anticoagulante, in caso di complicanza emorragica, mediante la somministrazione di Vitamina K, FFP (Fresh Frozen Plasma) o PCC (Prothrombin Complex Concentrates).
- Elevata efficacia rispetto agli altri anticoagulanti orali nei pazienti portatori di valvole cardiache protesiche.
- Possibilità di modulare il livello di anticoagulazione mediante modificazioni della posologia e monitoraggio periodico dell'INR⁸⁵.

2.3 Svantaggi della terapia anticoagulante con VKA

I principali svantaggi della TAO con VKA sono rappresentati da:

- Necessità di un monitoraggio periodico e frequente dell'INR per valutare la permanenza del livello di anticoagulazione nel range terapeutico desiderato⁸⁵.
- Ampia variabilità farmacocinetica e posologica, in funzione di:
 - Interazioni con la dieta e altri farmaci, quali alcuni antibiotici (i quali alterano la flora batterica intestinale, riducendo la sintesi microbica di Vitamina K), agenti induttori o inibitori del citocromo epatico CYP2C9 (elemento fondamentale per il metabolismo epatico del warfarin), molecole farmacologiche in grado di spiazzare il warfarin dall'albumina e aumentarne la quota libera nel plasma, o farmaci che incrementano in modo sinergico il rischio emorragico (tra cui l'ASA, i FANS, il clopidogrel e la ticlopidina)⁹¹.
 - Malattie concomitanti, ad esempio epatopatie (in quanto il warfarin è prevalentemente metabolizzato in sede epatica; inoltre, ivi si ha la sintesi dei fattori della coagulazione)⁸⁵, nefropatie (in quanto il warfarin subisce una parziale escrezione renale)⁹², scompenso cardiaco (poiché sembra che la disfunzione cardiaca possa interferire con la stabilizzazione dell'INR in corso di terapia con VKA)⁹³ e patologie dell'apparato gastrointestinale (le quali determinano prevalentemente un'alterazione nella sintesi e nell'assorbimento della Vitamina K, bersaglio dei VKA)⁸⁵.
 - Fattori genetici, in particolare le mutazioni a carico dei geni VKORC1 (il gene che codifica per l'enzima Vitamina-K-Epossido Reduttasi, il bersaglio molecolare dei VKA) e CYP2C9 (il gene che codifica per il citocromo epatico P450 isoforma 2C9, il quale converte il warfarin nel suo metabolita inattivo)⁹⁴.

- Maggior rischio di complicanze emorragiche e uguale o minore efficacia antitrombotica rispetto agli AOD nei pazienti con FA non valvolare (FANV)^{28-30,32,33}.

2.4 Farmacodinamica dei VKA

Il warfarin e gli altri VKA sono farmaci che antagonizzano l'attività della Vitamina K nel contesto della sintesi epatica dei fattori della coagulazione II, VII, IX e X (fattori Vitamina K-dipendenti), e delle proteine anticoagulanti C e S. Questi fattori sono prevalentemente prodotti a livello del fegato, ma risultano biologicamente inattivi fintantoché i residui di glutammato amino-terminali 9-13 non sono carbossilati, così da divenire "Gla domains" in grado di legare lo ione Ca^{2+} . La reazione di carbossilazione dei precursori inattivi dei fattori della coagulazione è catalizzata dall'enzima γ -glutamyl-carbossilasi, in presenza di CO_2 , O_2 e Vitamina K Idrochinone (ovvero la forma ridotta). Nel corso di questa reazione la Vitamina K ridotta è ossidata nel suo corrispettivo Epossido e poiché la carbossilazione dei successivi fattori possa avvenire è necessario che esso sia nuovamente ridotto a Vitamina K Idrochinone: questa reazione di rigenerazione è catalizzata dall'enzima VKOR (Vitamina-K-Epossido Reduttasi), il quale rappresenta il bersaglio molecolare dei VKA. L'inibizione di questo enzima provoca l'incompleta rigenerazione della Vitamina K in forma ridotta e, di conseguenza, l'incapacità della γ -glutamyl-carbossilasi nel rendere i fattori coagulativi biologicamente attivi.

Tuttavia, esiste un secondo enzima in grado di ridurre la Vitamina K, la DT Diaforasi, la quale necessita di elevate concentrazioni di Vitamina K perché possa agire, ed è meno sensibile ai VKA. L'esistenza della DT Diaforasi può spiegare la possibilità di contrastare l'attività anticoagulante dei VKA mediante la somministrazione di alte dosi di Vitamina K.

I VKA non hanno alcun effetto sui fattori della coagulazione Vitamina K-dipendenti già carbossilati e presenti in circolo, per cui gli effetti farmacologici si rendono evidenti soltanto quando la quota biologicamente attiva di fattori coagulativi sarà consumata. Il tempo necessario perché ciascun fattore perda il suo ruolo nella cascata coagulativa dipende dalla clearance, quindi dall'emivita, di ognuno di essi, ovvero: 6 ore per il fattore VII, 24 ore per il fattore IX, 36 ore per il fattore X, 50 ore per il fattore II, 8 ore per la Proteina C e 30 ore per la proteina S. Poiché alcuni fattori

coagulativi, in particolare il fattore II (protrombina), presentano un'emivita particolarmente duratura, il completo effetto anticoagulante dei farmaci VKA si rende evidente soltanto dopo alcuni giorni dall'inizio della terapia, nonostante i valori di PT possano risultare rapidamente alterati, prevalentemente a causa della ridotta emivita del fattore VII. Inoltre, la rapida perdita di attività anticoagulante della Proteina C può determinare l'insorgenza di fenomeni trombotici paradossi, i quali sono prevenuti mediante un'iniziale emibricazione della TAO con eparina a basso peso molecolare⁸⁵

2.5 Farmacocinetica dei VKA

I VKA sono somministrati per os e sono assorbiti dal tratto gastrointestinale. In circolo si legano fortemente all'albumina e, infine, si accumulano in sede epatica. Il picco di concentrazione plasmatica è raggiunto a circa 90 minuti dalla somministrazione del farmaco. Soltanto la frazione di VKA libera nel plasma può esercitare la sua attività biologica.

Il warfarin, così come l'acenocumarolo, è disponibile sotto-forma di miscela racemica di enantiomeri S, più potente, e R. L'enantiomero S del warfarin è metabolizzato a livello epatico dal citocromo P450 2C9, mentre la forma R è metabolizzata solo in minima parte nel fegato, e in gran parte escreta immodificata nelle urine. Condizioni patologiche o farmacologiche che alterino la funzione epatica possono modificare estesamente l'entità dell'effetto anticoagulante dei VKA; la malattia renale, invece, provoca soltanto un lieve incremento dell'anticoagulazione mediata dall'enantiomero R, dotato di minor efficacia biologica^{85,91,95}.

2.6 Monitoraggio dell'INR

La TAO con VKA necessita di un periodico monitoraggio terapeutico, al fine di stabilire il livello di anticoagulazione e di modificare la posologia del trattamento, se necessario, così da massimizzare il TTR (Time in Therapeutic Range)⁸⁵.

La deplezione dell'effetto biologico dei fattori coagulativi Vitamina K-dipendenti indotta dai VKA provoca il prolungamento del PT, il quale è una misura della via estrinseca della coagulazione. La maggior parte dei laboratori riporta i risultati del

PT e l'INR relativo a esso, un parametro che consente il confronto dei valori di PT tra laboratori differenti; la discrepanza dei valori di PT misurati da laboratori diversi è determinata dalle variazioni esistenti tra differenti forme di fattore tissutale (detto anche tromboplastina o fattore III della coagulazione) utilizzate come reagenti per eseguire il test. L'INR, quindi, consente la normalizzazione dei valori di PT rispetto a una tromboplastina standard di riferimento internazionale^{85,96}.

L'iniziale allungamento del PT nei primi giorni dall'introduzione della TAO non riflette la completa anticoagulazione del paziente, ma soltanto l'alterazione della coagulazione che deriva dalla perdita di efficacia biologica dei fattori con emivita più breve, specialmente il fattore VII. Il completo effetto anticoagulante, determinato dalla deplezione anche dei fattori a emivita maggiore (in particolare la protrombina, dotata di un'emivita di 50 ore), si ottiene generalmente a una settimana dall'inizio della terapia, ed è dimostrato dal raggiungimento di un nuovo equilibrio stazionario dei fattori coagulativi Vitamina K-dipendenti, i quali presentano una percentuale di efficacia biologica ridotta al 10%-35% rispetto alla norma^{85,97,98}. Poiché la Proteina C ha attività anticoagulante e presenta breve emivita, inizialmente la terapia con VKA può provocare transitoriamente uno stato di ipercoagulabilità paradosso e un aumento dell'incidenza di eventi tromboembolici; l'incompleta anticoagulazione e il rischio trombotico nelle fasi iniziali della TAO con VKA, nonostante un'alterazione dei valori di PT e INR, rappresentano il razionale dell'embricazione di un altro anticoagulante, generalmente l'eparina a basso peso molecolare, con il VKA nei primi giorni di terapia, specialmente nei pazienti a elevato rischio tromboembolico^{85,99}.

La frequenza del monitoraggio terapeutico è funzione della stabilità del PT e dell'INR nel tempo, e delle modificazioni dello stato clinico del paziente.

I pazienti che iniziano la TAO con VKA necessitano di un monitoraggio frequente, spesso giornaliero, definito in base ai protocolli di gestione locali. Coloro che presentano un PT o INR non in range terapeutico, e coloro che necessitano di modificare frequentemente la posologia del VKA o presentano delle condizioni cliniche estremamente variabili nel tempo necessitano di un monitoraggio più serrato. Non appena si ottenga la stabilizzazione della posologia del VKA e del grado di anticoagulazione del paziente per almeno due settimane, la frequenza del

monitoraggio terapeutico dell'INR può essere ridotta a un controllo ogni 2-4 settimane. I pazienti in regime ospedaliero necessitano di un monitoraggio giornaliero dell'INR, in quanto vi sono innumerevoli fattori in grado di modificare l'assorbimento e il metabolismo dei VKA in corso di ospedalizzazione^{85,95,100}.

Nella maggior parte dei pazienti a rischio di eventi tromboembolici il range di INR tipicamente inteso come obiettivo terapeutico è di 2.0-3.0; i soggetti con protesi valvolari cardiache necessitano generalmente di un maggior grado di anticoagulazione, in funzione del tipo di valvola (maggior rischio tromboembolico in caso di valvole meccaniche), di quale sia la valvola sostituita (maggior rischio tromboembolico in caso di valvola mitralica) e delle comorbidità presenti.

Il mantenimento di questo range terapeutico, grazie all'adeguato monitoraggio dell'INR, si associa a un effetto antitrombotico profilattico ottimale e ad una riduzione degli eventi avversi del trattamento anticoagulante⁸⁵. In una metanalisi condotta da Oake et al. (2007) è stato infatti dimostrato che il 44% degli eventi emorragici si realizza quando l'INR ha valori sovratrapeutici, ed il 48% degli eventi tromboembolici quando l'INR è inferiore a 2.0¹⁰¹. Nonostante ciò, sembrerebbe che il monitoraggio dell'INR abbia un ruolo limitato come fattore predittivo del rischio di sanguinamento nei pazienti in TAO con VKA: molti eventi emorragici si realizzano anche quando l'INR è in range terapeutico; inoltre, uno studio di Kucher et al. (2004) ha dimostrato che l'INR al momento del sanguinamento in soggetti vittime di emorragia warfarin-correlata aveva un valore medio di 5.9, ma il valore all'ultima misurazione, effettuata a una media di 11.6 giorni prima, era di 3.0¹⁰².

La qualità del trattamento con VKA può essere valutata mediante la misurazione della percentuale in TTR (Time in Therapeutic Range), un parametro che può essere calcolato mediante un metodo di interpolazione diretta oppure stimato nel corso di un periodo di misurazioni dell'INR. La qualità del controllo dell'INR, e conseguentemente del trattamento anticoagulante, è considerata adeguata per valori di TTR compresi tra il 65% ed il 70%¹⁰³.

2.7 Rischio di sanguinamento della TAO con VKA

Il trattamento con warfarin, o altri VKA, si associa al rischio di svariate complicanze, tra le quali la necrosi cutanea, la nefropatia, la microembolizzazione da cristalli di

colesterolo, la calcificazione delle pareti vascolari, le reazioni allergiche e l'effetto teratogeno; la reazione avversa sicuramente più frequente e importante, però, è rappresentata dall'emorragia. Il rischio di sanguinamento in corso di terapia anticoagulante con warfarin è fortemente dipendente dalla predisposizione genetica e dalle interazioni con la dieta e gli altri farmaci assunti dal paziente⁸⁵.

2.7.1 Fattori di rischio di sanguinamento della TAO con VKA

Il rischio di emorragia correlata al trattamento con warfarin è elevato soprattutto quando vi siano condizioni patologiche concomitanti che possano alterarne la farmacocinetica e nelle prime settimane dall'introduzione della TAO. Il rischio di questa complicanza è stata stimata a circa 1-3/100 pazienti in terapia con warfarin/anno⁸⁵. In particolare, uno studio clinico condotto su pazienti in terapia con warfarin per TVP/EP ha osservato un rischio di sanguinamenti maggiori nel corso della prima fase di trattamento dell'1.2%-2.2% per persona/anno¹⁰⁴; uno studio osservazionale su pazienti che assumevano warfarin per la FA, invece, ha stimato un rischio di sanguinamenti maggiori del 3.8% per persona/anno e del 16.7% per persona/anno nel corso dei primi 30 giorni di trattamento¹⁰⁵.

La complicanza emorragica più temuta in assoluto è l'emorragia intracerebrale, la quale può essere fatale o associarsi a sequele neurologiche, e il rischio che si realizzi è incrementato dal trattamento con warfarin di 2-5 volte, dipendentemente dal livello di anticoagulazione determinato^{106,107}.

Uno dei fattori di rischio di sanguinamento più importanti è sicuramente la presenza di un INR a livelli sovratrapeutici; l'emorragia, però, può realizzarsi anche quando l'INR è in range terapeutico, specialmente nei pazienti di età superiore ai 70 anni¹⁰². Sono stati condotti studi che dimostrano che il rischio di sanguinamento sia significativamente aumentato quando l'INR è superiore a 3.0 o 3.5.^{108,109} L'eccesso di anticoagulazione deriva generalmente dalle comorbidità del paziente o dalle interazioni dietetiche e farmacologiche, le quali alterano l'assorbimento e il metabolismo del warfarin e possono condurre a una sua eccessiva efficacia biologica. Tra le comorbidità rilevanti vi sono le epatopatie⁸⁵, lo scompenso cardiaco⁹³ e le patologie del tratto gastrointestinale⁸⁵, tra le interferenze farmacologiche l'assunzione di antiaggreganti, FANS e antibiotici⁹¹, e tra i fattori dietetici le

variazioni giornaliere dell'intake di Vitamina K (in particolare, in corso di TAO bisognerebbe mantenere un livello di assunzione giornaliera di Vitamina K costante, evitando la completa eliminazione di quest'ultima dalla dieta)⁸⁵. Vi sono anche fattori genetici che sembrerebbero in grado di aumentare la sensibilità all'effetto anticoagulante del warfarin, incrementando la tendenza a un INR sovrat terapeutico nelle prime fasi di trattamento; la genotipizzazione dei polimorfismi genici che alterano gli effetti del warfarin, però, non si è dimostrata utile come intervento routinario nel prevenire gli eventi avversi correlati a questa terapia¹¹⁰.

Ulteriori fattori in grado di determinare un aumento del rischio emorragico nei pazienti in terapia con VKA, mediante meccanismi anche indipendenti dall'interferenza con i valori di INR, sono l'età avanzata, il sesso femminile, le pregresse emorragie maggiori durante il trattamento con warfarin e INR in range terapeutico, pregressi ictus ischemici o emorragici, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, le patologie epatiche e renali, le neoplasie, l'anemia, le diatesi emorragiche, la scarsa compliance alla terapia, valori instabili di INR e altri ancora⁸⁵.

2.7.2 Strumenti per la valutazione del rischio emorragico

Sono stati definiti numerosi strumenti clinici per la valutazione del rischio emorragico; tra i più utilizzati vi è lo score HAS-BLED, definito da Pisters et al. nel loro Euro Heart Survey (2010), e in grado di stimare il rischio di sanguinamento maggiore a un anno nei pazienti con FA¹¹¹. Le variabili di cui tiene conto questo score sono:

- Ipertensione arteriosa (PAS > 160mmHg);
- Disfunzioni epatiche o renali;
- Ictus pregressi;
- Predisposizione al sanguinamento o emorragie gravi pregresse;
- INR instabile in corso di trattamento con warfarin;
- Età > 65 anni;
- Farmaci (aspirina o FANS) e/o alcol.

A ciascuna variabile presente viene attribuito un punto, e in base alla somma dei punteggi ottenuti viene stimato il rischio emorragico: 1.13 sanguinamenti ogni 100 pazienti/anno in caso di 0 punti, 1.02 se 1 punto, 1.88 se 2 punti, 3.74 se 3 punti, 8.70

se 4 punti. Non sono ancora disponibili dati a sufficienza per definire il rischio emorragico in caso di score ≥ 5 ¹¹².

2.7.3 Trattamento del sanguinamento da VKA

Le modalità terapeutiche più adeguate del paziente con emorragia indotta dalla TAO con VKA sono definite in base alla severità del sanguinamento, ai valori di INR e al rischio tromboembolico sottostante per cui il paziente assume l'anticoagulante.

In genere ai pazienti con INR sovraterapeutico e assenza di sanguinamento in atto o emorragia di lieve entità viene temporaneamente sospesa la somministrazione del warfarin, senza che vengano messi in atto ulteriori interventi terapeutici, in particolare in coloro che presentano un rischio tromboembolico particolarmente importante⁹⁵.

I pazienti vittime di emorragia severa, invece, necessitano di un rapido e completo “reverseal” dell'effetto anticoagulante del VKA; questo obiettivo è ottenuto mediante la sospensione del warfarin, la somministrazione di Vitamina K per via endovenosa e l'utilizzo di PCC (4-Factor Prothrombin Complex Concentrate, un derivato del plasma umano contenente i fattori coagulativi II, VII, IX e X, e le Proteine C e S)⁹⁵. In alternativa al complesso protrombinico concentrato è possibile utilizzare il FFP (Fresh Frozen Plasma), il quale presenta medesima efficacia ma maggiore rischio di reazioni avverse (sovraccarico di volume e TRALI, ovvero Transfusion-Related Acute Lung Injury)¹¹³. In corso di trattamento è necessario valutarne l'efficacia mediante misurazioni periodiche e frequenti dei valori di PT e INR⁹⁵.

Altri presidi terapeutici utili in caso di sanguinamento grave sono la desmopressina per trattare la disfunzione piastrinica, l'acido tranexamico a scopo antifibrinolitico se si tratta di un'emorragia delle mucose, la trasfusione di piastrine nei pazienti affetti da trombocitopenia o in concomitante terapia antiaggregante e la trasfusione di emazie concentrate per prevenire lo shock ipovolemico e l'anemia grave⁹⁵. Il fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa) non è in genere somministrato in quanto non fornisce gli altri fattori della coagulazione Vitamina K-dipendenti ed è associato a complicanze tromboemboliche¹¹⁴.

3. Gli Anticoagulanti Orali Diretti

I Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO), definiti anche Anticoagulanti Orali Diretti (AOD) o Anticoagulanti Orali Target-Specifici (TSOAC), sono farmaci emergenti caratterizzati dalla capacità di antagonizzare in modo specifico l'attività enzimatica della trombina (fattore IIa) o del fattore X attivato (FXa). Essi sono largamente impiegati, alla stregua dei classici anticoagulanti Antagonisti della Vitamina K (VKA), nella prevenzione e nel trattamento delle complicanze tromboemboliche della fibrillazione atriale non valvolare (FANV) e della trombosi venosa profonda (TVP), nonché nella prevenzione della TVP nei pazienti sottoposti ad artroplastica elettiva di ginocchio e anca²⁶.

I VKA sono farmaci gravati da numerose limitazioni, quali il ristretto indice terapeutico e la conseguente necessità di monitoraggio periodico dell'INR, e l'ampia variabilità di effetto biologico in funzione del pattern genotipico e delle interazioni con la dieta e gli altri medicinali assunti da ciascun paziente. Gli AOD presentano un'efficacia anticoagulante e un rischio di complicanze emorragiche simili, e in alcuni setting più vantaggiosi, rispetto ai VKA; inoltre, non sono afflitti dalle limitazioni di questi ultimi, in quanto sono dotati di un profilo di attività più prevedibile e non necessitano di monitoraggio terapeutico continuo. Le criticità d'impiego degli AOD consistono nella scarsa disponibilità di test laboratoristici specifici utili a valutare il livello di anticoagulazione determinato e nella difficile gestione clinica dei pazienti che sviluppano emorragie farmaco-indotte, poiché al momento non sono ancora disponibili antidoti specifici per il "reverseal" della loro attività anticoagulante, eccezion fatta per il dabigatran²⁶.

In seguito saranno trattate le caratteristiche farmacologiche dei principali AOD, ovvero dabigatran (Pradaxa; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Ingelheim and Rhein, Germany), apixaban (Eliquis; Bristol-Myers Squibb, New York, USA) e rivaroxaban (Xarelto; Bayer Healthcare, Leverkusen, Germany).

Non si discuterà, invece, di edoxaban (inibitore diretto del FXa), poiché non si hanno ancora dati riguardanti il suo utilizzo sul territorio italiano.

3.1 Indicazioni terapeutiche

Le indicazioni al trattamento anticoagulante con AOD sono rappresentate da:

- Prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti sottoposti ad artroplastica elettiva di ginocchio e anca;
- Trattamento e prevenzione secondaria di TVP ed EP;
- Prevenzione di ictus ed embolia sistemica nei pazienti affetti da FANV²⁶.

Si raccomanda di considerare l'utilizzo di un AOD nella prevenzione delle complicanze tromboemboliche della FA, in alternativa al warfarin, quando si avesse difficoltà a mantenere stabilmente l'INR in range terapeutico in corso di trattamento con VKA, oppure in pazienti scarsamente aderenti al monitoraggio terapeutico, oppure in caso di controindicazioni o allergia al warfarin²⁶.

Inoltre, uno studio condotto da Mega et al. (2012) sembrerebbe dimostrare il possibile ruolo di applicazione del rivaroxaban in associazione alla DAPT nel trattamento dei pazienti con recente sindrome coronarica acuta; il rivaroxaban è risultato in grado di ridurre il rischio di morte da cause cardiovascolari, infarto miocardico o ictus, ha determinato un incremento del rischio di emorragie maggiori ed ICH, ma non è stato associato a un maggior rischio di sanguinamenti fatali⁸³.

3.2 Vantaggi della terapia anticoagulante con AOD

Gli AOD sembrerebbero avere una simile efficacia antitrombotica rispetto ai VKA e un minor rischio di complicanze emorragiche²⁷. Queste caratteristiche, però, dipendono strettamente dalla compliance alla terapia e dalle interazioni farmacologiche. Inoltre, nel confronto tra queste due classi di anticoagulanti, è importante considerare anche le differenti proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche, la necessità e la possibilità di monitorare l'efficacia anticoagulante della terapia, e la disponibilità di antidoti in caso di sanguinamento²⁶.

I principali vantaggi degli AOD rispetto ai VKA sono rappresentati da:

- Minore rischio emorragico e miglior profilo di sicurezza.

Una metanalisi di studi clinici controllati randomizzati di fase 2 e 3 riguardanti il confronto tra efficacia e sicurezza dell'impiego degli AOD rispetto ai VKA nei pazienti con FA, condotta da Dentali et al. (2012), ha

dimostrato che gli AOD presentano ridotta mortalità totale (5.61% vs 6.01%; RR 0.89; 95% CI 0.83-0.96), ridotta mortalità per cause cardiovascolari (3.45% vs. 3.64%; RR 0.89; 95% CI 0.82-0.98) e ridotta incidenza di ictus ed eventi tromboembolici sistemici (2.39% vs. 3.13%; RR 0.77; 95% CI 0.70-0.86) rispetto ai VKA. Inoltre è stato stimato un ridotto rischio di sanguinamenti maggiori (RR 0.86; 95% CI 0.72-1.02) e una significativa diminuzione delle ICH (RR 0.46; 95% CI 0.39-0.56)²⁷. La metanalisi condotta da Chai-Adisaksopha et al. (2015) ha confermato questi dati mediante il confronto di studi clinici randomizzati di fase 3 riguardanti l'utilizzo di warfarin o AOD in pazienti affetti da FANV o TVP: il rischio di sanguinamenti maggiori è risultato del 7.57% (95% CI 6.53%-8.68%) nei soggetti con AOD e di 11.04% (95% CI 9.16%-13.07%) nei pazienti in terapia con warfarin; inoltre, sono state stimate una riduzione del rischio di sanguinamenti fatali (RR 0.53; 95% CI 0.43-0.64), una riduzione della mortalità da cause cardiovascolari (RR 0.88; 95% CI 0.82-0.94) e una riduzione della mortalità complessiva (RR 0.91; 95% CI 0.87-0.96) dei pazienti trattati con AOD rispetto a quelli trattati con warfarin¹¹⁵.

- Mancata necessità di monitoraggio terapeutico.

I VKA necessitano di monitoraggio periodico dell'INR per valutare che il livello di anticoagulazione determinato sia adeguato; la variabilità dell'effetto anticoagulante dei VKA è funzione delle interazioni dietetiche e farmacologiche, delle comorbidità e della predisposizione genetica di ciascun paziente^{85,91-94}. Gli AOD, invece, presentano un profilo di attività più prevedibile, meno interazioni con altri farmaci e con la dieta, per cui non vi è l'indicazione al monitoraggio periodico del loro effetto biologico. Ciò potrebbe rappresentare un vantaggio nei pazienti in cui si ha difficoltà a eseguire i controlli periodici dell'INR, oppure in coloro che presentano un INR instabile nel tempo. E' però importante dimostrare che l'instabilità dell'INR in corso di trattamento con VKA non sia provocato da una scarsa compliance alla terapia, altrimenti è preferibile continuare la TAO con VKA piuttosto che con gli AOD, in quanto la mancata assunzione anche di una singola dose si associa a un maggior rischio di determinare un inadeguato

grado di anticoagulazione (a causa della breve emivita degli AOD) rispetto ad una sola dose di warfarin persa^{26,85}.

3.3 Svantaggi della terapia anticoagulante con AOD

Vi sono alcune condizioni in cui l'utilizzo degli AOD è controindicato o, in assenza di evidenze sufficienti, non raccomandato. Inoltre, un paziente "compliance" alla terapia con warfarin, con adeguato controllo dell'INR e ridotto rischio emorragico otterrebbe soltanto un minimo beneficio dallo switch alla terapia con AOD. Le principali condizioni per le quali la terapia con AOD è sconsigliata sono:

- Gravidanza.

Il dabigatran è in grado di determinare tossicità fetale ad alte dosi, mentre il rivaroxaban ha la capacità di attraversare la barriera placentare. Inoltre, non sono disponibili sufficienti evidenze per definire il profilo di sicurezza degli AOD in questo setting clinico. Le pazienti in gravidanza che necessitano terapia anticoagulante possono essere trattate mediante eparina a basso peso molecolare¹¹⁶.

- Protesi valvolari cardiache.

Il dabigatran non è stato approvato dalla FDA (United States Food and Drug Agency) nei pazienti con valvulopatie ed è specificamente controindicato nei portatori di protesi valvolari meccaniche in quanto associato a maggiori rischi tromboembolici ed emorragici rispetto al warfarin in questi pazienti¹¹⁷. Rivaroxaban e apixaban non sono stati studiati in questo contesto, per cui non sono al momento raccomandati.

- Disfunzione renale.

Gli AOD sono parzialmente escreti per via renale, in particolare dabigatran per l'80%, apixaban per il 27% e rivaroxaban per il 35%. Ne consegue che la valutazione della funzionalità renale, stimata dalla Clearance della Creatinina (CrCl), abbia un ruolo fondamentale nel definire la possibilità di prescrivere un AOD, e la posologia alla quale deve essere somministrato.

Il dabigatran può essere somministrato a dosaggio massimale (150 mg 2 volte al giorno) se $CrCl \geq 50$ ml/min, a dosaggio ridotto (110 mg 2 volte al giorno)

se CrCl 30-49 ml/min, mentre è controindicato per CrCl < 30 ml/min. Apixaban è somministrato a dosaggio massimale (5 mg 2 volte al giorno) se CrCl \geq 30 ml/min, a dosaggio ridotto (2.5 mg 2 volte al giorno) se CrCl 15-29 ml/min oppure in presenza di una concentrazione serica di creatinina \geq 1.5 mg/dl in associazione a un'età \geq 80 anni o un peso corporeo \leq 60 kg, mentre è controindicato per CrCl < 15 ml/min.

Il rivaroxaban è somministrato a pieno dosaggio (20 mg/die) se CrCl \geq 50 ml/min, dosaggio ridotto (15 mg/die) se CrCl 15-49 ml/min, mentre è controindicato per CrCl < 15 ml/min.

In generale, quindi, un paziente con malattia renale cronica (CKD, Chronic Kidney Disease) che necessita di terapia anticoagulante a lungo termine è preferibilmente trattato con VKA^{118,119}.

- Epatopatia.

Gli AOD inibitori diretti del FXa (rivaroxaban e apixaban) presentano un metabolismo prevalentemente epatico. Nei pazienti affetti da disfunzioni epatiche questi farmaci possono accumularsi e incrementare il rischio di complicanze emorragiche, per cui si preferisce la prescrizione di dabigatran o VKA^{26,85}.

- Patologie del tratto gastrointestinale.

Nonostante il ridotto rischio emorragico complessivo degli AOD rispetto ai VKA, i primi sono associati a un lieve incremento del rischio di sanguinamenti gastrointestinali maggiori, soprattutto per quanto riguarda rivaroxaban²⁸ e dabigatran (150 mg)³². Inoltre, il trattamento con dabigatran si associa più frequentemente a reazioni avverse non emorragiche del tratto gastrointestinale superiore, prevalentemente fenomeni dispeptici, rispetto alla TAO con VKA (RR 1.81; 95% CI 1.66-1.97)¹²⁰.

- Obesità.

In base a una review condotta da Martin et al. (2016), la ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis) raccomanda di evitare l'utilizzo degli AOD nei pazienti con BMI > 40 kg/m² o con peso corporeo \geq 120 kg. All'aumentare del peso, infatti, sembrerebbe associarsi una riduzione

dell'esposizione all'effetto farmacologico degli AOD, una riduzione delle concentrazioni di picco plasmatico e una minore emivita, quindi un grado inferiore di anticoagulazione a parità di dose¹²¹.

- **Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi (APS).**

Nonostante siano in corso alcuni studi che comparano l'efficacia e la sicurezza di rivaroxaban rispetto al warfarin nel trattamento della APS, al momento non vi è raccomandazione all'utilizzo degli AOD in questa sindrome¹²².

- **Paziente con scarsa compliance alla terapia.**

I pazienti scarsamente "complianti" al trattamento con AOD rappresentano un problema molto rilevante. Poiché gli AOD hanno un'emivita breve, e non è generalmente effettuato un monitoraggio terapeutico periodico, è molto difficile identificare questi pazienti. Inoltre, l'effetto biologico dei VKA è protratto nel tempo anche in caso di mancata assunzione di una o più dosi, in virtù del meccanismo d'azione indiretto di questi farmaci; nel caso degli AOD, invece, l'omissione di una singola dose di farmaco può determinare la completa perdita dell'effetto anticoagulante e mettere il paziente a serio rischio tromboembolico, a causa del meccanismo d'azione diretto e della breve emivita di questi medicinali. Infine, un paziente che sia difficilmente in grado di gestire autonomamente la propria terapia beneficerà dell'assunzione di un farmaco anticoagulante in singola dose giornaliera (warfarin o rivaroxaban), piuttosto che in duplice somministrazione giornaliera (dabigatran o apixaban)^{26,85}.

Ulteriori svantaggi associati alla terapia con AOD, ai quali è necessario fare riferimento al momento della prescrizione, sono:

- **Scarsa disponibilità di test laboratoristici specifici per definire il livello di anticoagulazione in corso di terapia con AOD.**

I parametri di laboratorio comunemente utilizzati per valutare lo stato coagulativo, ovvero il PT, l'aPTT e l'INR, presentano valori elevati nei pazienti in terapia con AOD, ma questi valori non correlano in modo prevedibile con la concentrazione plasmatica di questi farmaci e con l'esatta

entità dell'anticoagulazione da essi indotta. Alcuni laboratori sono in grado di effettuare test di laboratorio più specifici, quali il TT (Tempo di Trombina) o l'ECT (Tempo di Coagulazione all'Ecarina) per il dabigatran, il Dosaggio dell'Attività Anti-Xa per gli inibitori diretti del FXa (rivaroxaban, apixaban ed edoxaban) o la misurazione diretta delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci anticoagulanti; in genere, però, questi test non sono disponibili o forniscono risultati in tempi eccessivamente protratti. La latenza temporale dall'ultima assunzione del farmaco e la capacità di escrezione dello stesso da parte del paziente (ad esempio, in base alla funzione renale stimata mediante la Clearance della Creatinina, o le interazioni con gli altri farmaci assunti) sono parametri che possono essere valutati per stimare l'entità dell'anticoagulazione di un paziente in terapia con AOD³⁵.

- Assenza di specifici antidoti per il “reverseal” dell'attività anticoagulante.

I sanguinamenti warfarin-indotti possono essere gestiti terapeuticamente mediante l'utilizzo di svariati agenti di “reverseal” (Vitamina K, PCC, FFP e altri); più complessa è la gestione delle complicanze emorragiche da AOD.

In caso di emorragia potenzialmente fatale in pazienti in terapia con dabigatran è stato proposto di somministrare il PCC o il FEIBA (Factor Eight Inhibitor Bypass Activity), un derivato plasmatico umano contenente i fattori della coagulazione II, VII (prevalentemente in forma attivata), IX e X³⁶. Allo stesso scopo è stato proposto anche l'impiego dell'acido tranexamico³⁷. Recentemente è stato approvato un antidoto specifico, Idarucizumab (Praxbind): si tratta di un anticorpo monoclonale in grado di legare selettivamente il dabigatran e di neutralizzarne l'attività anticoagulante³⁸.

Per quanto concerne gli inibitori del fattore Xa (apixaban e rivaroxaban), invece, non sono al momento disponibili antidoti specifici, per cui in caso di emorragia “life-threatening” è stato proposto l'impiego del PCC (4-Factor Prothrombin Complex Concentrate, un derivato del plasma umano contenente i fattori coagulativi II, VII, IX e X, e le Proteine C e S)³⁹ o del FEIBA³⁵.

- Interazioni farmacologiche specifiche.

Il dabigatran è substrato della P-gp (glicoproteina P), una pompa molecolare transmembrana in grado di estrarre dal citoplasma alcune sostanze penetrate

nelle cellule. I farmaci in grado di inibire l'espressione della P-gp (quali il ketoconazolo e il verapamil) possono incrementare l'effetto anticoagulante del dabigatran, soprattutto in pazienti con CKD, mentre i medicinali in grado di indurre la P-gp (quale la rifampicina) possono ridurne l'entità. Pertanto il dabigatran e i farmaci induttori o inibitori della P-gp non dovrebbero mai essere somministrati assieme¹¹⁹.

Il rivaroxaban è substrato della P-gp ed è, inoltre, metabolizzato a livello epatico dal citocromo P450 isoforma 3A4 (CYP3A4). I farmaci che inibiscono (ad esempio gli antimicotici azolici) o inducono (ad esempio la carbamazepina) l'espressione di questo citocromo possono alterare l'effetto anticoagulante del rivaroxaban^{85,119,123}.

- Costo elevato.

I VKA sono ovviamente molto più economici dei più moderni AOD.

3.4 Farmacodinamica degli AOD

Il meccanismo d'azione degli AOD consiste nell'inibizione diretta dei fattori della coagulazione attivati FIIa (trombina) o FXa (Fig. 5).

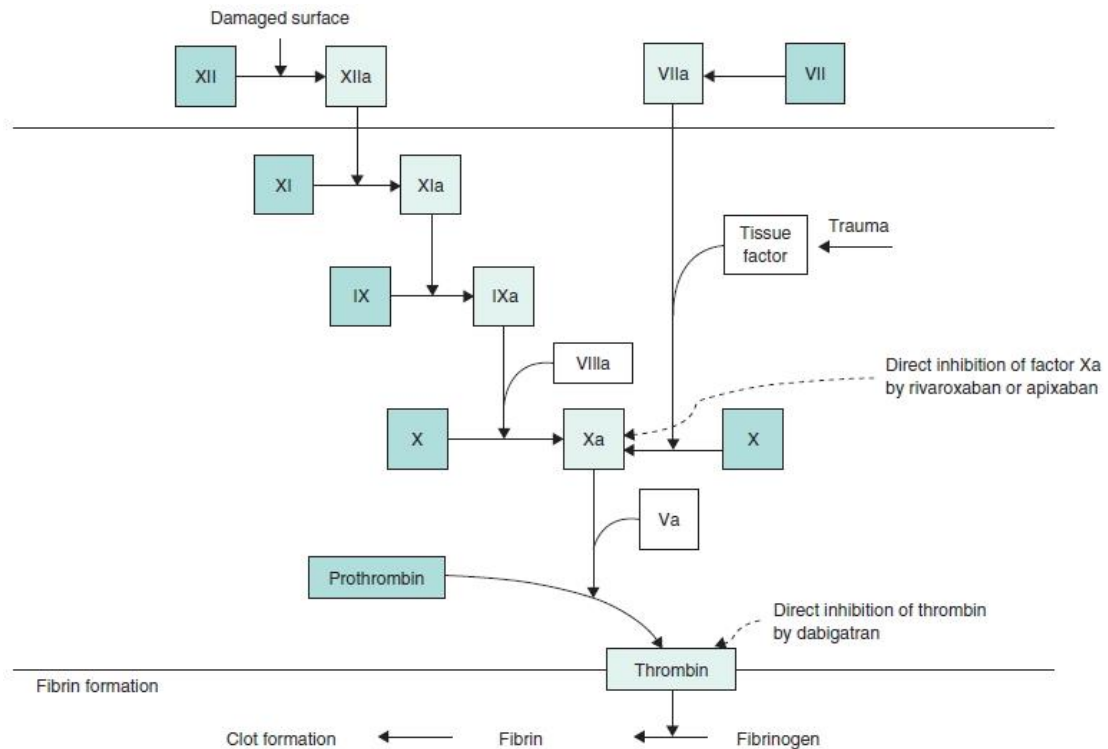


Figura 5. Farmacodinamica degli Anticoagulanti Orali Diretti. (Lai A, Davidson N, Galloway SW, Thachil J. Perioperative management of patients on new oral anticoagulants. *The British journal of surgery* 2014; 101(7): 742-9.)

Il fattore X rappresenta l'elemento di convergenza tra la via intrinseca e la via estrinseca, e quindi è il primo membro della via comune della coagulazione. Può essere attivato dal FVIIa (via estrinseca), oppure dal complesso tenasico, il quale è costituito da FIXa, FVIIIa, fosfolipidi di membrana e ioni Ca^{2+} (via intrinseca). Il suo ruolo nella cascata coagulativa consiste nell'amplificazione della generazione di trombina, poiché, dopo essersi complessato con il cofattore FVa (complesso protrombinasi), catalizza la conversione della protrombina in trombina attiva (FIIa)⁸⁵.

Il fattore IIa, ovvero la trombina, rappresenta l'enzima terminale della cascata coagulativa; esso catalizza la conversione del fibrinogeno in fibrina, determina l'attivazione dei cofattori della coagulazione (FVIII e FV), contribuisce all'attivazione dei fattori XI e XIII, e ha attività pro-aggregante nei confronti delle

piastrine. Inoltre, mediante l'interazione con la trombomodulina endoteliale, induce l'attivazione della Proteina C, molecola ad azione anticoagulante⁸⁵.

Gli AOD inibitori diretti del FXa (rivaroxaban, apixaban ed edoxaban) si legano selettivamente al sito attivo del FXa e ne inibiscono l'attività. Allo stesso modo, gli inibitori diretti della trombina (dabigatran) si legano selettivamente al suo sito attivo, inibendone l'effetto biologico. Questi farmaci sono in grado di inibire i relativi fattori coagulativi, sia in forma libera circolante nel plasma, sia nel contesto dei trombi ematici; ciò rappresenta un vantaggio farmacodinamico importante rispetto alle proprietà anticoagulanti dell'eparina e dei suoi derivati, i quali sono in grado di inattivare la trombina e/o il fattore Xa soltanto in fase fluida, mediante l'attivazione dell'antitrombina^{85,124-126}.

3.5 Rischio di sanguinamento della terapia con AOD

Gli AOD determinano un incremento del rischio di eventi emorragici, seppur più lievemente dei VKA.

La metanalisi condotta da Chai-Adisaksopha et al. (2015) ha stimato un rischio di sanguinamenti maggiori del 7.57% (95% CI 6.53%-8.68%) nei soggetti con AOD e di 11.04% (95% CI 9.16%-13.07%) nei pazienti in terapia con warfarin, e un minor rischio relativo di emorragie fatali con i primi (RR 0.53; 95% CI 0.43-0.64), probabilmente attribuibile alla ridotta frequenza di ICH¹¹⁵.

Nell'ambito dei pazienti affetti da FA in TAO, la metanalisi di Dentali et al. (2012) ha dimostrato un ridotto rischio di sanguinamenti maggiori (RR 0.86; 95% CI 0.72-1.02) e una significativa diminuzione delle ICH (RR 0.46; 95% CI 0.39-0.56) nei pazienti in terapia con AOD piuttosto che VKA²⁷; uno studio di Majeed et al. (2013) ha provato che la mortalità a 30 giorni nei pazienti vittime di eventi emorragici maggiori in terapia con dabigatran tende a essere inferiore (9.1%) rispetto a coloro che assumono warfarin (13.0%; OR 0.68, 95% CI 0.46-1.01) e che la durata del ricovero nei reparti di Terapia Intensiva è mediamente inferiore in caso di sanguinamento da dabigatran (media: 1.6 notti) piuttosto che da warfarin (media: 2.7 notti)¹²⁷.

Inoltre, sono stati condotti numerosi studi clinici randomizzati che hanno stimato accuratamente il rischio di emorragie maggiori e di stroke emorragico nei pazienti con FA in terapia con ciascun AOD rispetto ai VKA (*Fig. 6, Fig. 7 e Fig. 8*):

- Dabigatran a dosi ridotte (110 mg 2 volte al giorno) ha un rischio di sanguinamenti maggiori del 2.70% annuo, a dosi massimali (150 mg 2 volte al giorno) ha un rischio del 3.11% annuo, mentre il warfarin presenta un rischio del 3.36% annuo. Il rischio di stroke emorragico è di 0.12%, 0.10% e 0.38% annui rispettivamente nei pazienti in terapia con dabigatran a dosi ridotte, dabigatran a dosi massimali o con warfarin (studio RE-LY)³².

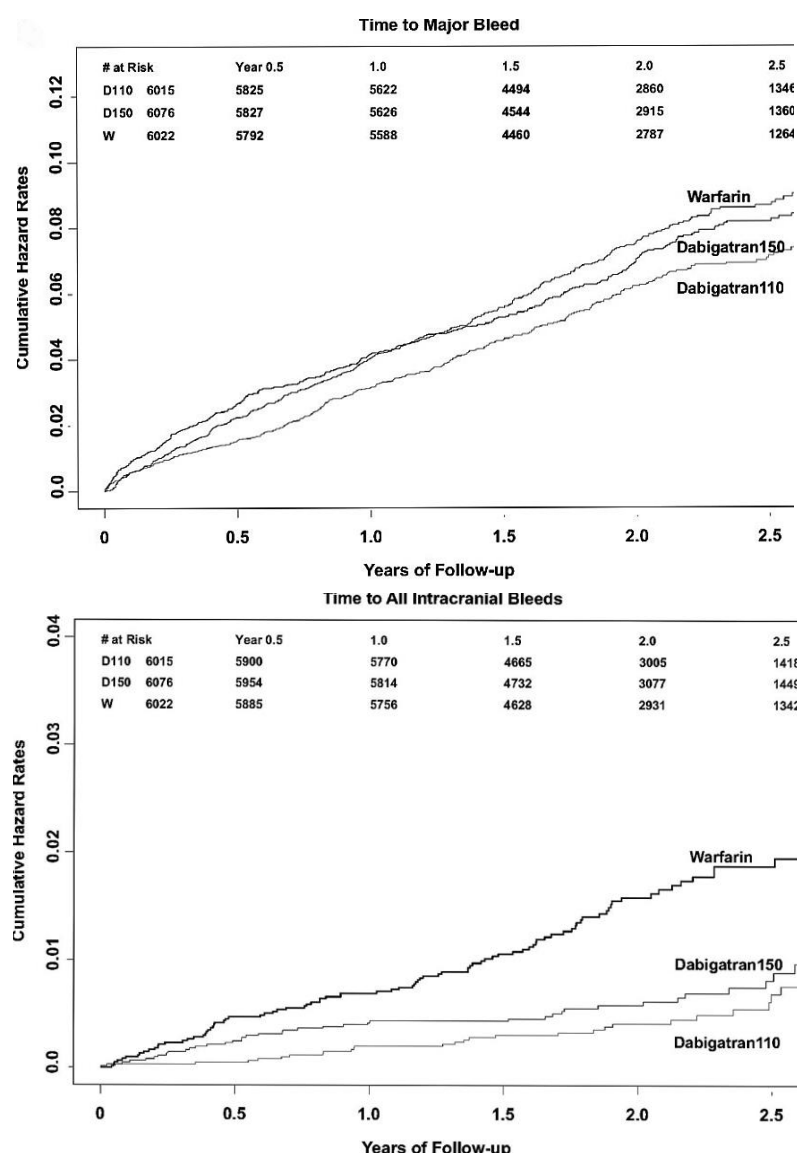


Figura 6. Tasso cumulativo di incidenza di sanguinamento maggiore ed emorragia intracranica nei pazienti in terapia con dabigatran (Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123(21): 2363-72.)

- Rivaroxaban (20 mg/die) si associa a un rischio di sanguinamento maggiore del 3.60% annuo, rispetto al 3.40% dei pazienti in terapia con warfarin, e a un rischio di stroke emorragico dello 0.50% annuo, rispetto allo 0.70% della coorte in trattamento con warfarin (studio ROCKET-AF)²⁸.

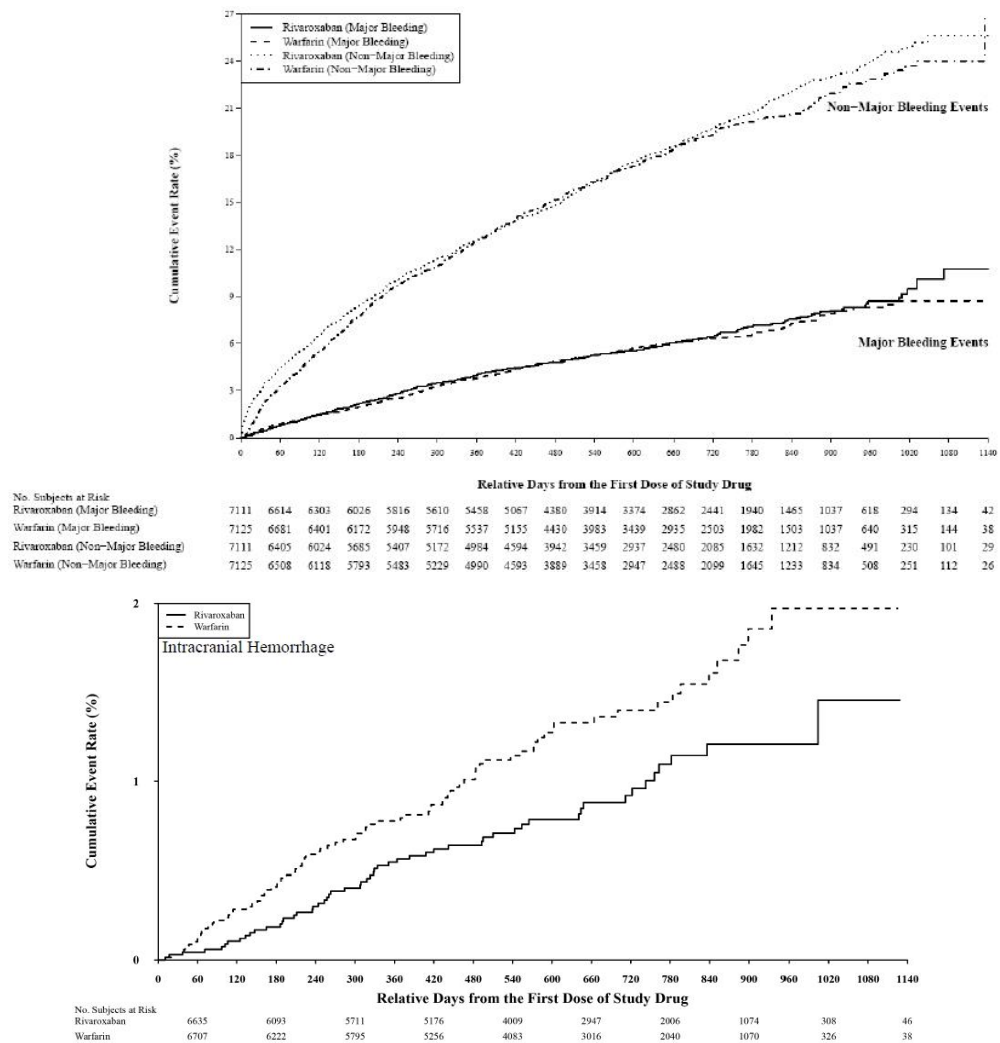


Figura 7. Tasso cumulativo di incidenza di sanguinamento maggiore, non maggiore ed emorragia intracranica nei pazienti in terapia con rivaroxaban (Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2011; 365(10): 883-91.)

- Apixaban (5 mg 2 volte al giorno) presenta un rischio di eventi emorragici maggiori del 2.13% annuo, rispetto al 3.09% del warfarin, e un rischio di stroke emorragico dello 0.24% annuo, rispetto allo 0.47% del warfarin (studio ARISTOTLE)³⁰.

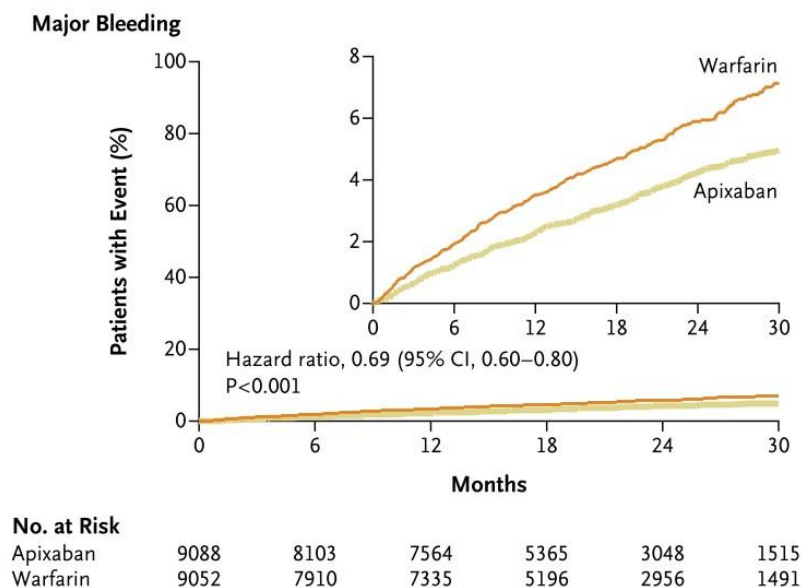


Figura 8. Tasso cumulativo di incidenza di sanguinamento maggiore nei pazienti in terapia con apixaban (Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2011; 365(11): 981-92.)

Nell'ambito dei pazienti in TAO per il trattamento e la prevenzione secondaria della TVP e delle sue complicanze tromboemboliche, una metanalisi condotta da Kakkos et al. (2014) ha dimostrato che gli AOD presentano minor rischio di sanguinamenti maggiori (1.08% vs. 1.73%; RR 0.63, 95% CI 0.51-0.77) e di emorragie fatali (0.09% vs. 0.18%; RR 0.51, 95% CI 0.26-1.01) rispetto ai VKA¹²⁸. La metanalisi condotta da van der Hulle et al. (2014), inoltre, ha dimostrato che l'utilizzo degli AOD nel trattamento del tromboembolismo venoso sintomatico acuto presenta un minor rischio di sanguinamenti maggiori (RR 0.60, 95% CI 0.41-0.88) e di eventi emorragici fatali (RR 0.36, 95% CI 0.15-0.87) rispetto al trattamento con VKA¹²⁹.

Sono stati effettuati alcuni studi per definire anche quali fattori di rischio possano incrementare la tendenza a sviluppare complicanze emorragiche in corso di terapia con AOD:

- Disfunzione renale.

Poiché gli AOD sono escreti parzialmente per via renale, i pazienti con CKD tenderanno ad accumulare questi farmaci in circolo, con conseguente aumento dell'effetto anticoagulante e del rischio emorragico^{118,119,130}.

- Concomitanti deficit emostatici.

Nonostante non siano stati ancora condotti studi specifici relativi al rischio di complicanze emorragiche nei pazienti che assumono AOD affetti da diatesi emorragica, o in concomitante terapia antiaggregante, si presume che questo risulti essere aumentato. Quest'osservazione risulta dall'analisi dei fattori indipendentemente associati a un incremento del rischio emorragico eseguita negli studi clinici randomizzati precedentemente esposti e riguardanti il confronto di efficacia e sicurezza tra AOD e VKA¹³¹.

- Età avanzata.

Alcuni studi hanno osservato una correlazione significativa tra l'età ed il rischio emorragico da AOD¹³¹; la metanalisi condotta da Sardar et al. (2014), però, non ha dimostrato alcuna differenza nel rischio di sanguinamenti maggiori o emorragie clinicamente significative tra pazienti anziani (≥ 75 anni) in terapia con AOD e quelli trattati con anticoagulanti convenzionali (OR 1.02, 95% CI 0.73-1.43)¹³².

Come già discusso precedentemente (3.3 Svantaggi della terapia anticoagulante con AOD), la gestione dei sanguinamenti AOD-indotti è complessa poiché si ha scarsa disponibilità di test laboratoristici rapidi e affidabili per valutare il livello di anticoagulazione in questi pazienti, e non sono ancora disponibili agenti specifici per il "reverseal" dell'effetto anticoagulante degli inibitori diretti del FXa³⁵.

IV. IL RISCHIO DI EMORRAGIA INTRACRANICA NEI PAZIENTI CON MTBI IN TAO

La terapia anticoagulante orale (TAO) rappresenta un significativo fattore di rischio di complicanze emorragiche; gli Anticoagulanti Orali Diretti (AOD), nella fattispecie, sembrerebbero presentare un rischio di sanguinamento inferiore rispetto ai classici anticoagulanti Antagonisti della Vitamina K (VKA)^{27,115}.

Il trauma cranico lieve (MTBI), definito dall'accertamento di uno score GCS compreso da 13 e 15 in seguito a un evento traumatico a carico del cranio^{8,9,17}, solo raramente si associa all'insorgenza di lesioni emorragiche intracraniche (ICH): la prevalenza di anomalie intracraniche traumatiche alla TCsmc è stata stimata al 5% nei pazienti con score GCS iniziale pari a 15, e al 30% in quelli con score GCS iniziale di 13. Inoltre, sembrerebbe che soltanto l'1% dei pazienti vittime di MTBI necessiti di un trattamento neurochirurgico⁷⁴.

Nonostante siano stati condotti numerosi studi clinici con la finalità di definire il rischio di ICH traumatiche immediate e a esordio tardivo nei pazienti in TAO, non sono ancora disponibili dati omogenei e concordanti^{4,16,133}. Inoltre, sono ancora scarse le evidenze riguardo le complicanze intracraniche acute conseguenti a MTBI nei pazienti che assumono AOD e sostanzialmente assenti per quanto riguarda le complicanze post-traumatiche tardive^{29,33,134-136}.

Le insufficienti conoscenze in questo ambito hanno condotto alla redazione di svariati protocolli di gestione diagnostico-terapeutica nel mondo, ciascuno dei quali propone un approccio differente al paziente con MTBI in TAO^{8,9,17,25}. Una maggior comprensione di questo scenario clinico, e dei fattori di rischio che alimentano la probabilità di complicanze emorragiche intracraniche, potrebbe, in futuro, consentire di neutralizzare questa disomogeneità gestionale così da ottimizzare le risorse e identificare in modo specifico i pazienti che necessitano di un trattamento più intensivo.

1. Rischio di ICH nei pazienti con MTBI in terapia con VKA

Indipendentemente dalla severità del TBI, è stato dimostrato che la terapia anticoagulante a lungo termine con VKA rappresenta un fattore di rischio indipendente di ICH traumatiche nei pazienti anziani (età ≥ 65 anni) che subiscono una caduta: è stato stimato che la prevalenza di ICH traumatica in questo scenario clinico sia maggiore nei pazienti in terapia con VKA rispetto a coloro che non assumono farmaci anticoagulanti (8.0% vs. 5.3%, $p < 0.0001$; OR 1.50, 95% CI 1.23-1.81), e che la mortalità associata a questa complicanza emorragica sia maggiore nel primo gruppo di pazienti (21.9% vs. 15.2%, $p = 0.04$; OR 1.57, 95% CI 1.02-2.45)⁵.

1.1 Rischio di ICH acuta nei pazienti con MTBI in terapia con VKA

Il rischio di ICH traumatiche immediate conseguenti a MTBI nei pazienti in terapia con warfarin è stato stimato nel corso di numerosi studi clinici. Con il termine ICH traumatica immediata, o acuta, ci si riferisce alla positività per anomalie intracraniche (quali gli ematomi subdurali, epidurali o parenchimali, le emorragie subaracnoidee, le contusioni cerebrali, e le fratture depresse del cranio) alla prima TCsmc eseguita al momento dell'accesso al DEA⁴.

Questi studi hanno dimostrato quanto segue:

- Lo studio prospettico di Menditto et al. (2012) ha stimato un rischio di ICH traumatiche acute del 16% nei pazienti in terapia con warfarin e vittime di MTBI (definito in questo studio per valori di GCS pari a 14 e 15)².
- Lo studio prospettico di Nishijima et al. (2012) ha stimato che nei pazienti in terapia con warfarin la prevalenza di ICH traumatiche immediate in seguito a TBI sia del 4.3% (95% CI 2.9%-6.0%) in caso di traumatismo lieve (GCS 13-15) e del 3.6% (95% CI 2.3%-5.4%) in caso di punteggio GCS pari a 15. Inoltre, indipendentemente dalla severità del trauma, è stata calcolata una maggiore prevalenza di ICH traumatica acuta nei soggetti che facevano concomitante uso di aspirina (5.1%; 95% CI 3.6%-7.0%), in coloro che presentavano evidenza di trauma al di sopra delle clavicole (5.7%; 95% CI 3.9%-8.2%) e nei pazienti con $\text{INR} \geq 2.0$ (7.0%; 95% CI 4.8%-9.8%)¹⁰.

- Nello studio di coorte retrospettivo condotto da Alrajhi et al. (2015) è stata osservata una prevalenza di ICH traumatiche acute del 15.9% in pazienti in terapia con warfarin, $INR \geq 1.5$ e score GCS ≥ 13 in seguito a trauma cranico; dei soggetti con ICH, il 17.9% ha necessitato di intervento neurochirurgico ed il 7.1% è deceduto. Inoltre, è stata osservata una maggiore prevalenza di sanguinamento nei pazienti con perdita di coscienza conseguente al trauma (28.6% vs. 10.8%) ed è stata effettuata una stratificazione del rischio, in base alla quale i pazienti asintomatici e con score GCS pari a 15 presentavano un tasso di ICH inferiore (4.8% vs. 21.9%) rispetto a quelli che avevano score GCS compreso tra 13-15 e manifestavano sintomi post-traumatici (perdita di coscienza, amnesia o stato confusionale)¹¹.

1.2 Rischio di ICH ritardata nei pazienti con MTBI in terapia con VKA

Nonostante gran parte dei protocolli di gestione diagnostico-terapeutica dei pazienti in TAO con MTBI suggeriscano che tutti questi soggetti siano ammessi in regime ospedaliero, sottoposti a un adeguato follow-up neurologico ed eventualmente a un ulteriore studio radiodiagnostico del cranio, così da identificare l'insorgenza di complicanze post-traumatiche emorragiche tardive^{17,25}, l'incidenza dei sanguinamenti intracranici a esordio ritardato sembrerebbe estremamente ridotta. Quest'evidenza potrebbe suggerire, quindi, un approccio clinico più conservativo⁴.

Recenti studi hanno indagato il rischio di ICH a esordio tardivo nei pazienti in TAO, ottenendo i seguenti risultati:

- “Time to deterioration of the elderly, anticoagulated, minor head injury patient who presents without evidence of neurologic abnormality” di Reynolds et al. (2003).

Questo studio retrospettivo ha reclutato 24 pazienti in trattamento con VKA, negativi alla prima TCsmc in seguito al MTBI (GCS 15). I soggetti erano maschi per il 37.5% e presentavano un'età media di 82.5 anni. Le cadute rappresentavano la causa del 95.8% dei traumi, ai quali si era associata la perdita di coscienza nell'8.3% dei casi. In nessuno di questi pazienti è stata identificata l'insorgenza di ICH traumatica a esordio tardivo^{15,16}.

- “The value of sequential computed tomography scanning in anticoagulated patients suffering from minor head injury” di Kaen et al. (2010).

Questo studio prospettico ha reclutato 137 pazienti in trattamento anticoagulante con VKA o eparina, negativi alla prima TCsmc in seguito al MTBI (GCS 14-15). I soggetti erano maschi per il 33% e presentavano un'età media di 76 anni. Le cadute rappresentavano la causa dell'89% dei traumi, e la perdita di coscienza si era manifestata nel 10% dei casi. I pazienti venivano ammessi in regime ospedaliero per 24 ore, durante le quali erano sottoposti a esame obiettivo neurologico (ogni 4-6 ore) e a un'ulteriore TCsmc a distanza di 20-24 ore dalla prima. Sono stati osservati 2 casi di ICH traumatica tardiva, quindi un'incidenza dell'1.5% (95% CI 0.4%-5%); entrambi i pazienti assumevano concomitante terapia antiaggregante piastrinica (ARR 67%, $p = 0.01$) e avevano manifestato perdita di coscienza post-traumatica (ARR 14%, $p = 0.004$). Nonostante questi reperti radiodiagnostici, nessun paziente ha necessitato di intervento neurochirurgico (0%, 95% CI 0%-3%)^{4,16,24}.

- “Delayed intracranial hemorrhage after blunt trauma: are patients on preinjury anticoagulants and prescription antiplatelet agents at risk?” di Peck et al. (2011).

Questo studio prospettico ha reclutato un totale di 424 pazienti, di cui 289 in trattamento anticoagulante con warfarin (68.2%), 103 in terapia antiaggregante con clopidogrel (24.3%), 25 in contemporaneo trattamento antiaggregante e anticoagulante (5.9%), e 7 in terapia con altri farmaci a rischio emorragico (1.7%), tutti negativi alla prima TCsmc in seguito a trauma cranico chiuso. I soggetti erano maschi per il 49.5% e presentavano un'età media di 75 anni. Le cadute rappresentavano la causa dell'84.2% dei traumi, e la perdita di coscienza si era manifestata nel 35.7% dei casi. I pazienti venivano ammessi in regime ospedaliero per 6 ore, e sottoposti ad un'ulteriore TCsmc prima della dimissione a domicilio. 62 pazienti (14.6%) hanno rifiutato la ripetizione dell'indagine radiodiagnostica. Dei 289 soggetti in terapia con warfarin, sono stati osservati 4 casi di ICH traumatica tardiva, quindi un'incidenza dell'1.4% (95% CI 0.5%-3.5%), ma nessuno di questi pazienti ha necessitato di intervento neurochirurgico evacuativo (0%, 95% CI 0%-1%)^{4,16,137}.

- “Management of minor head injury in patients receiving oral anticoagulant therapy: a prospective study of a 24-hour observation protocol” di Menditto et al. (2012).

Questo studio prospettico ha reclutato 97 pazienti in trattamento anticoagulante con warfarin (da almeno una settimana), negativi alla prima TCsmc in seguito al MTBI (GCS 14-15). I soggetti venivano ammessi in regime ospedaliero per 24 ore, durante le quali erano sottoposti a esame obiettivo neurologico (ogni 4-6 ore) e a un'ulteriore TCsmc prima della dimissione a domicilio. 10 pazienti hanno rifiutato la ripetizione dell'indagine radiodiagnostica, per cui le analisi sono state condotte sui restanti 87 soggetti. Questi erano maschi per il 37% e presentavano un'età media di 82 anni. La perdita di coscienza si era manifestata nel 18% dei casi. E' stato osservato un totale di 7 casi di ICH traumatica tardiva, di cui 5 (6%, 95% CI 1%-11%) identificati alla seconda TCsmc e 2 (2%, 95% CI 0.5%-5%) diagnosticati in corso di follow-up per la comparsa di sintomatologia da deterioramento neurologico. Soltanto uno di questi pazienti, tra coloro che erano stati identificati prima della dimissione, ha necessitato di intervento neurochirurgico (craniotomia per ematoma subdurale). Un valore di INR ≥ 3 si è dimostrato il fattore predittivo di rischio emorragico più rilevante in questa coorte di pazienti (RR 14; 95% CI 4-49)^{2,4,16}.

- “Immediate and delayed traumatic intracranial hemorrhage in patients with head trauma and preinjury warfarin or clopidogrel use” di Nishijima et al. (2012).

Questo studio prospettico ha reclutato 930 pazienti, di cui 687 in trattamento anticoagulante con warfarin (74%) e 243 in terapia antiaggregante con clopidogrel (26%), negativi alla prima TCsmc in seguito a trauma cranico chiuso. Dei pazienti in terapia con warfarin, il 47.1% erano maschi e presentavano un'età media di 75.3 anni; la causa del trauma era rappresentata dalle cadute nell'83.9% dei casi, e la perdita di coscienza si era verificata nel 17.7%. In questo studio i pazienti con ICH a esordio tardivo sono stati identificati mediante l'analisi delle cartelle cliniche informatizzate, nel caso in cui i soggetti fossero stati ricoverati in ospedale per almeno 14 giorni,

oppure tramite chiamata telefonica dopo almeno 14 giorni dalla dimissione a domicilio per tutti gli altri pazienti. Non sono state osservate ICH ritardate nei pazienti in terapia antiaggregante (0%, 95% CI 0%-1.5%), mentre sono stati identificati 4 soggetti con complicanze emorragiche tardive tra coloro che assumevano warfarin (0.6%, 95% CI 0.2%-1.5%). Di questi 4 pazienti, 2 sono andati incontro a morte, quindi avrebbero necessitato di intervento neurochirurgico (0.3%, 95% CI 0.1%-1.1%), mentre negli altri 2 casi non vi sono state indicazioni ad alcun approccio terapeutico^{4,10,16}.

- “Outcomes of warfarinized patients with minor head injury and normal initial CT scan” di Lim et al. (2015).

Questo studio retrospettivo ha reclutato 298 pazienti in trattamento anticoagulante con warfarin (da almeno una settimana), negativi alla prima TCsmc in seguito al MTBI (GCS 14-15). I soggetti erano maschi per il 45.6% e presentavano un'età media di 71 anni. Le cadute rappresentavano la causa del 91.6% dei traumi, e il 56.4% dei pazienti risultava asintomatico all'accesso al DEA. 295 pazienti (99.0%) sono stati ammessi in regime ospedaliero (di cui il 90.5% in reparti di Neurochirurgia, il 5.1% in reparti medici, il 4.1% in OBI, e lo 0.3% è stato trasferito in un altro ospedale per il ricovero); 3 pazienti (1.0%), invece, hanno richiesto di essere dimessi a domicilio contro il parere medico. Tra i pazienti ospedalizzati, soltanto 2 (0.6%) hanno sviluppato sintomi sospetti di possibile deterioramento neurologico (vomito ripetuto e peggioramento dello score GCS). Soltanto 11 dei 295 pazienti in regime ospedaliero (3.7%) sono stati sottoposti a una seconda TCsmc di controllo, tra cui i 2 pazienti con manifestazioni cliniche sospette, e uno solo di essi (0.3% dell'intera popolazione studiata) è risultato positivo per ICH a esordio tardivo; peraltro, questo individuo corrispondeva al paziente che in corso di follow-up clinico aveva presentato un declino del punteggio GCS. Dell'intera coorte di pazienti analizzata, soltanto lo 0.3% di essi (ovvero l'unico paziente con ICH tardiva) ha necessitato di intervento neurochirurgico¹².

In base ai risultati degli studi precedentemente esposti, si può stimare che l'incidenza di ICH traumatica a esordio tardivo (che si realizza successivamente a un iniziale

studio TCsmc negativo per lesioni intracraniche) sia variabile tra lo 0% e l'8%. L'incidenza di decesso o necessità di intervento neurochirurgico nei pazienti con MTBI in TAO, però, risulta soltanto dello 0%-1.1%. Ne consegue che la diagnosi di complicanza emorragica tardiva secondaria a MTBI non rappresenta sempre un fattore predittivo importante per la prognosi del paziente, bensì è l'incidenza del "patient important outcome", in questo caso il rischio di morte o di intervento neurochirurgico, che dovrebbe essere considerato al fine di stabilire quale sia il migliore protocollo di gestione diagnostico-terapeutica in questo scenario clinico⁴.

Se l'insorgenza di ICH tardiva avesse sempre un ruolo peggiorativo nei confronti dell'outcome dei pazienti vittime di MTBI in TAO, allora le raccomandazioni di alcune linee guida europee (EFNS¹⁷ e ASSR²⁵) di mantenere tutti questi soggetti sotto osservazione clinica per almeno 24 ore ed eseguire un'ulteriore TCsmc prima della dimissione a domicilio sarebbero molto probabilmente ottimali, data la significativa incidenza di questa complicanza. Tuttavia soltanto un'esigua percentuale di pazienti che sviluppano complicanze emorragiche tardive andrà incontro a un outcome negativo (morte o necessità di intervento neurochirurgico), per cui queste raccomandazioni di gestione clinica risulterebbero eccessivamente "invasive" e dispendiose rispetto alla limitata frazione di pazienti che ne beneficerebbe⁴.

Inoltre, nello studio di Lim et al. (2015)¹² l'unico paziente che ha sviluppato ICH tardiva, identificata a una seconda TCsmc, e che ha necessitato di intervento neurochirurgico (patient important outcome), aveva manifestato segni di deterioramento neurologico (peggioramento dello score GCS) nel corso del follow-up clinico. Se questa correlazione tra le manifestazioni cliniche secondarie al MTBI e l'insorgenza di complicanze significative si rivelasse vera, ciò indicherebbe che una gestione clinica basata sulla sola osservazione (senza la necessità di ripetere gli esami di neuroimaging) potrebbe risultare sufficiente a diagnosticare tutti i sanguinamenti tardivi effettivamente importanti; oppure, potrebbe suggerire di mettere in atto un protocollo gestionale più intensivo, con follow-up clinico per 24 ore e ripetizione della TCsmc prima della dimissione, soltanto nei pazienti persistentemente sintomatici in seguito al trauma⁴.

James Li, MD, nel suo editoriale “Admit all anticoagulated head-injured patients? A million dollars versus your dime. You make the call” (2012)¹³⁸, sostiene che se venisse condotta un’analisi costi-efficacia, tenendo di conto dei dati statistici ottenuti negli studi di Menditto et al.² e Kaen et al.²⁴, e del protocollo di ospedalizzazione ed esecuzione di TCsmc di controllo in tutti i pazienti con MTBI in TAO proposto dalla EFNS¹⁷, sarebbe possibile calcolare la spesa necessaria per salvare la vita a uno di quei rarissimi pazienti con prognosi negativa: questa spesa avrebbe un valore di circa 1 milione di dollari negli USA, o 157,696 dollari in Spagna. Lo stesso autore suggerisce che se questi stessi pazienti fossero dimessi a domicilio e monitorati mediante un follow-up telefonico standardizzato, tale approccio sarebbe sia estremamente più vantaggioso in termini di costi-efficacia sia sufficientemente sicuro nei confronti della salute degli stessi; ovviamente, questo protocollo gestionale non è ancora stato studiato^{4,138}.

	Prevalenza ICH traumatica acuta	Incidenza ICH traumatica tardiva	Patient important outcomes tardivi
Reynolds et al. (2003)	-	0%	0%
Kaen et al. (2010)	-	1.5%	0%
Peck et al. (2011)	-	1.4%	0%
Menditto et al. (2012)	16%	8%	1.1%
Nishijima et al. (2012)	4.3%	0.6%	0.3%
Alrajhi et al. (2015)	15.9%	-	-
Lim et al. (2015)	-	0.3%	0.3%

Figura 9. Prevalenza e incidenza di emorragia intracranica acuta e a esordio tardivo nei pazienti in terapia con VKA vittime di MTBI.

1.3 Cofattori di rischio di ICH tardiva nei pazienti con MTBI in TAO

Sebbene l’osservazione clinica protratta e l’esecuzione di TCsmc di controllo in tutti i pazienti con MTBI in TAO rappresenti un approccio probabilmente eccessivo e dispendioso, questo potrebbe risultare adeguato in coloro che presentassero dei cofattori di rischio che aumentino l’incidenza di complicanze emorragiche tardive a prognosi infausta. Cohn et al.⁴ propongono almeno due variabili da tenere in considerazione per stratificare il rischio di “patient important outcomes” nei pazienti con MTBI in TAO:

- Concomitante assunzione di farmaci antiaggreganti piastrinici.

Poiché la contestuale assunzione di warfarin e aspirina determina un incremento significativo del rischio di complicanze emorragiche maggiori (RR 1.83, 95% CI 1.72-1.96) rispetto alla sola terapia anticoagulante¹³⁹, è possibile che questa combinazione farmacologica sia in grado di incrementare anche il rischio di ICH tardive a prognosi infausta⁴. A sostegno di ciò, nello studio di Kaen et al.²⁴ entrambi i pazienti che avevano sviluppato questa complicanza assumevano contemporaneamente sia farmaci anticoagulanti che antiaggreganti.

- Elevato grado di anticoagulazione.

Considerato che l'entità dell'anticoagulazione sembrerebbe rappresentare un fattore predittivo di ICH traumatica (OR 2.59 nei pazienti con INR ≥ 2) più rilevante della sola assunzione di warfarin¹⁴⁰, è ipotizzabile che questo parametro possa influire anche sul rischio d'insorgenza di ICH tardive clinicamente significative⁴. Ad esempio, infatti, nello studio di Menditto et al.² un valore di INR ≥ 3 si è dimostrato il fattore predittivo di rischio emorragico più rilevante in quella determinata coorte di pazienti (RR 14; 95% CI 4-49).

Ulteriori studi clinici randomizzati dovranno dimostrare, o confutare, queste ipotesi e ricercare ulteriori fattori di rischio indipendenti di ICH traumatica tardiva, così da individuare quale sottocategoria di pazienti con MTBI in TAO necessiti realmente di un approccio clinico/strumentale intensivo.

2. Rischio di ICH nei pazienti con MTBI in terapia con AOD

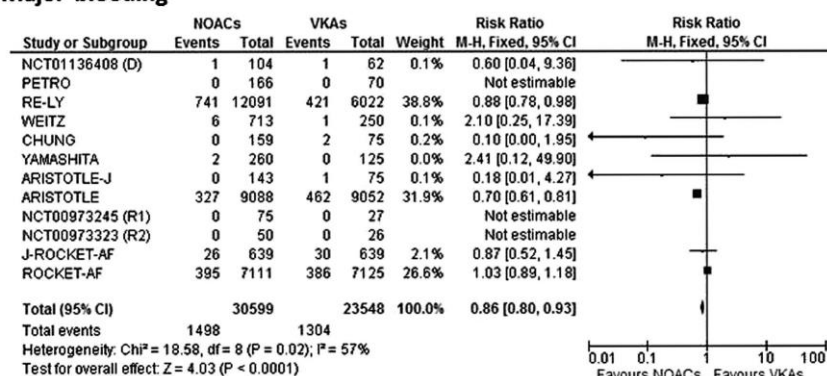
Il rischio di ICH nei pazienti in terapia con gli AOD si è dimostrato inferiore rispetto a coloro che assumono i farmaci VKA (RR 0.46; 95% CI 0.39-0.56)²⁷. Studi che hanno messo a confronto il rischio di emorragia intracranica in pazienti affetti da FA e in TAO con VKA o AOD hanno mostrato che:

- Il rischio di stroke emorragico in coloro che assumevano dabigatran a dosi ridotte, dabigatran a dosi massimali e warfarin era rispettivamente dello 0.12%, dello 0.10% e dello 0.38% annui (studio RE-LY)³².

- Nei pazienti in terapia con rivaroxaban è presente un rischio di stroke emorragico dello 0.50% annuo, rispetto allo 0.70% della coorte in trattamento con warfarin (studio ROCKET-AF)²⁸.
- I pazienti in trattamento con apixaban hanno un rischio di stroke emorragico dello 0.24% annuo, rispetto allo 0.47% del warfarin (studio ARISTOTLE)³⁰.

Quale sia il rischio di ICH in seguito a un trauma cranico, e nella fattispecie a un MTBI, nei pazienti che assumono AOD, invece, non è stato ancora definito con certezza.

A Major bleeding



B Intracranial bleeding

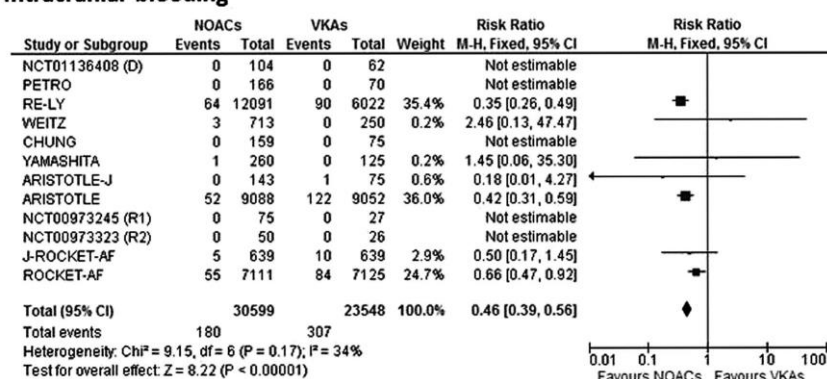


Figura 10. Rischio di sanguinamento maggiore e di emorragia intracranica nei pazienti in terapia con AOD rispetto ai pazienti trattati con VKA. (Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AG, Lip GY, Ageno W. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012; 126(20): 2381-91)

2.1 Rischio di ICH traumatica nei pazienti in terapia con dabigatran

Sulla base dei risultati ottenuti dallo studio RE-LY³², il quale aveva comparato i rischi e i benefici delle terapie con warfarin e dabigatran nei pazienti con FA, Hart et al. (2012)¹³⁴ hanno stimato quale sia il rischio di ICH traumatica immediata in coloro

che assumono dosi ridotte o massimali di dabigatran, rispetto ai pazienti in trattamento con VKA. Delle 46 ICH traumatiche (67% ematomi subdurali) verificatesi nella coorte di pazienti in studio, 24 si sono realizzate nei pazienti in terapia con warfarin (4 emorragie intracerebrali, 16 ematomi subdurali, 4 emorragie subaracnoidee), 11 nei pazienti in trattamento con dabigatran a dosi di 150 mg 2 volte al giorno (10 ematomi subdurali, 1 emorragia subaracnoidea) e 11 nei pazienti che assumevano dabigatran a dosi di 110 mg 2 volte al giorno (4 emorragie intracerebrali, 5 ematomi subdurali, 2 emorragie subaracnoidee). Il rischio di ICH traumatiche, quindi, sembrerebbe molto inferiore in coloro che assumono dabigatran piuttosto che VKA (RR 0.0, 0.61 e 0.25 rispettivamente per emorragia intracerebrale, ematoma subdurale ed emorragia subaracnoidea nei soggetti in terapia con dabigatran a dosi massimali rispetto a coloro che assumono warfarin); inoltre, la mortalità di queste complicanze emorragiche post-traumatiche sembrerebbe più bassa nei primi piuttosto che nei pazienti in trattamento con VKA (ICH traumatiche fatali in 5 pazienti, 3 pazienti e 3 pazienti rispettivamente in trattamento con warfarin, dabigatran a dosi massimali e dabigatran a dosi ridotte). In questo studio, però, non si fa riferimento a quale sia l'entità del traumatismo (lieve, moderato o severo) cui consegue la complicanza emorragica, per cui non è possibile stabilire quale sia l'effettivo rischio di sanguinamento in coloro che assumono dabigatran e subiscono un MTBI.

Uno studio retrospettivo condotto da Parra et al. (2013)³³, invece, ha ottenuto dati estremamente discordanti rispetto a quelli ricavati dall'analisi di Hart et al.¹³⁴. Questo studio ha stimato il rischio di morte delle ICH traumatiche secondarie a cadute a livello del suolo (ground-level falls) nei pazienti in TAO con dabigatran, warfarin e in coloro che non assumono farmaci anticoagulanti: il tasso di mortalità è risultato di 2 pazienti su 5 (40%) tra coloro che erano vittime di ICH traumatica e in terapia con dabigatran, mentre non vi sono stati decessi tra i pazienti con ICH traumatica non in TAO (0 su 25, 0%) o in trattamento con warfarin (0 su 15, 0%). I 2 decessi realizzatisi nei soggetti che assumevano dabigatran erano correlati alla progressione del sanguinamento intracranico, nonostante il tentativo di “reverseal” dell'azione anticoagulante del farmaco (rFVIIa, FFP, trasfusione di piastrine, e/o dialisi), che innescava un processo di insufficienza multiorgano e infine la morte; il rischio di espansione dell'ematoma intracranico, infatti, sembrerebbe maggiore in questi

soggetti (4 su 5 tra i pazienti in terapia con dabigatran, 3 su 15 tra i pazienti in terapia con warfarin, 4 su 25 tra i pazienti non in trattamento anticoagulante). L'attendibilità di queste evidenze, però, risulta fortemente influenzata dai grossi limiti di questo studio, quali la ridotta numerosità del campione in esame e il fatto che molti pazienti assumevano contemporaneamente più di un farmaco anticoagulante³³.

I risultati di uno studio traslazionale condotto su modelli murini da Schaefer et al. (2014), invece, suggeriscono che la severità delle ICH traumatiche, valutata mediante la misurazione del volume delle raccolte emorragiche, sia inferiore nei soggetti in trattamento con dabigatran, piuttosto che in coloro che assumono VKA. Inoltre, è stato dimostrato che eccessive concentrazioni plasmatiche di dabigatran sono associate alla formazione di lesioni emorragiche intracraniche più estese, suggerendo quanto sia importante definire un metodo affidabile per valutare il livello di anticoagulazione nei pazienti in terapia con AOD che subiscono un TBI¹³⁵.

2.2 Rischio di ICH traumatica nei pazienti in terapia con rivaroxaban

Attualmente non sono disponibili dati riguardo la prevalenza e l'incidenza di complicanze emorragiche intracraniche conseguenti al TBI nei pazienti in trattamento anticoagulante con rivaroxaban. Sulla base dell'evidenza di un ridotto rischio generale di sanguinamento intracranico in questa coorte di soggetti rispetto ai pazienti in terapia con warfarin²⁸, è possibile avanzare l'ipotesi che anche il rischio di ICH post-traumatiche sia inferiore; queste supposizioni, però, necessitano di conferma in campo clinico.

Beynon et al. (2015) hanno condotto uno studio retrospettivo al fine di analizzare gli effetti del trattamento con rivaroxaban nelle vittime di MTBI che sviluppano ICH traumatica, e hanno comparato la gravità e la mortalità di queste complicanze emorragiche con quelle relative ai pazienti in terapia con altri farmaci antitrombotici o non in trattamento. Il tasso complessivo di progressione del sanguinamento intracranico è risultato del 50% nei pazienti in terapia con rivaroxaban, rispetto all'11% nei pazienti che non assumevano farmaci antitrombotici prima del trauma ($p < 0.05$). La mortalità delle complicanze emorragiche post-traumatiche si è dimostrata del 33% nei pazienti in trattamento con rivaroxaban, mentre è risultata nulla (0%) nei pazienti che non assumevano antitrombotici, o che assumevano farmaci

antiaggreganti o VKA ($p < 0.05$). Questi dati, però, devono essere interpretati con cautela, poiché la scarsa numerosità della popolazione in esame e la metodica retrospettiva rappresentano importanti limiti di questo studio²⁹. Contrariamente a ciò che questo studio sembrerebbe suggerire, alcuni “case reports” pubblicati recentemente hanno dimostrato un outcome favorevole nei pazienti in trattamento con rivaroxaban e vittime di ICH traumatica, ai quali venivano somministrate sostanze emostatiche (FFP, Vitamina K o FEIBA) al fine di ottenere un “reverseal” dello stato di anticoagulazione^{29,141,142}.

2.3 Rischio di ICH traumatica nei pazienti in terapia con apixaban

Al giorno d’oggi non sono ancora stati condotti studi clinici che abbiano l’obiettivo di definire il rischio di complicanze emorragiche conseguenti al TBI nei pazienti in terapia con apixaban; inoltre, non sono disponibili dati riguardanti l’impatto clinico e la mortalità delle ICH traumatiche in questi individui. In letteratura sono presenti soltanto alcune pubblicazioni di “case reports” che tentano di dimostrare l’efficacia e la sicurezza dell’impiego del PCC e del FEIBA nei pazienti con ICH non traumatiche associate all’assunzione di apixaban, con esiti complessivamente favorevoli^{39,143,144}.

2.4 Rischio di ICH traumatica ritardata nei pazienti in terapia con AOD

Il rischio di insorgenza di ICH a esordio tardivo secondaria a TBI nei pazienti che assumono AOD non è ancora stato definito da alcuno studio clinico. Considerando il fatto che queste complicanze a lungo termine si realizzano soltanto nello 0%-8% dei pazienti in terapia anticoagulante con VKA in seguito a un MTBI^{2,10,12,15,24,137}, e che il rischio complessivo di ICH sia significativamente inferiore nei pazienti che assumono AOD (RR 0.46; 95% CI 0.39-0.56)²⁷, è possibile supporre che l’incidenza di ICH traumatiche ritardate in coloro che assumono AOD sia estremamente bassa, inferiore a quella dei pazienti in terapia con VKA. Inoltre, soltanto lo 0%-1.1% dei pazienti trattati con VKA con MTBI necessita di intervento neurochirurgico o sviluppa una ICH traumatica fatale (patient important outcome), e questa percentuale potrebbe rivelarsi addirittura inferiore nei pazienti in terapia con AOD. Queste ipotesi dovranno essere validate mediante accurati studi clinici, così da ottenere evidenze consistenti in grado di supportare un adeguato protocollo di gestione clinico-terapeutica dei pazienti vittime di MTBI in terapia con AOD.

V. LO STUDIO CLINICO

1. Introduzione allo studio

La terapia anticoagulante orale (TAO) rappresenta un significativo fattore di rischio di complicanze emorragiche post-traumatiche nei pazienti vittime di trauma cranico (TBI)⁵. L'incidenza di emorragia intracranica (ICH) risulta modesta in coloro che presentano un trauma cranico di lieve entità (MTBI, GCS 13-15)⁷⁴. Inoltre, la terapia anticoagulante con gli Anticoagulanti Orali Diretti (AOD) sembrerebbe associata a un minore rischio complessivo di complicanze emorragiche rispetto al trattamento con Antagonisti della Vitamina K (VKA)^{27,115}.

E' stato stimato da alcuni studi clinici che la prevalenza di ICH immediate e l'incidenza di ICH a esordio tardivo conseguenti a MTBI nei pazienti trattati con VKA siano rispettivamente del 4.3%-16% e dello 0%-8%^{2,10-12,15,24,137}. Quale sia la prevalenza e l'incidenza di queste complicanze post-traumatiche in coloro che assumono AOD, invece, non è ancora stato definito con certezza^{33,134,135}. Inoltre, non è ancora chiaro quali siano i fattori clinici concomitanti che significativamente incrementino il rischio di ICH traumatiche nei pazienti in TAO⁴.

Le carenti conoscenze riguardo a questo scenario clinico, e in particolare a proposito delle complicanze emorragiche a esordio ritardato, hanno indotto alla pubblicazione di numerosi e differenti protocolli di gestione diagnostico-terapeutica del MTBI: in sostanza, non vi è ancora un generale accordo su quale sia il modello ottimale di gestione clinica dei pazienti in TAO che, in seguito a un MTBI, non presentino anomalie intracraniche alla TCsmc eseguita all'accesso al DEA^{8,9,17,25}.

2. Obiettivi dello studio

I principali obiettivi di questo studio osservazionale prospettico monocentrico sono stati:

1. Stimare il rischio di emorragia intracranica traumatica immediata nei pazienti in trattamento con farmaci anticoagulanti orali classici (VKA) o con AOD in seguito a un trauma cranico lieve (MTBI), ovvero in presenza di un punteggio GCS compreso tra 13 e 15 all'accesso al DEA.
2. Stimare il rischio di emorragia intracranica traumatica a esordio tardivo (entro 30 giorni dal TBI) nei pazienti in TAO, vittime di MTBI e nei quali la TCsmc

eseguita all'accesso al DEA era risultata negativa per anomalie intracraniche post-traumatiche.

3. Stimare il profilo di sicurezza degli AOD mediante la valutazione del loro relativo rischio di complicanze emorragiche intracraniche post-traumatiche.
4. Valutare l'efficacia e la sicurezza di un protocollo di gestione diagnostico-terapeutica del MTBI nei pazienti in TAO, che facesse riferimento a quello proposto dalle più recenti linee guida NICE (2014)⁹.
5. Determinare l'eventuale presenza di fattori clinici pre-traumatici che possano predire un maggior rischio di sviluppare complicanze emorragiche intracraniche conseguentemente a un MTBI.

3. Materiali e metodi

3.1 Setting dello studio

Questo studio osservazionale prospettico monocentrico è stato condotto sui pazienti in TAO e vittime di MTBI che si sono rivolti al Pronto Soccorso di Cisanello (Pisa, Italia), facente parte del Dipartimento d'Emergenza e Accettazione (DEA di II livello) dell'ospedale, nel periodo compreso tra gennaio e luglio 2016 (7 mesi).

I pazienti eleggibili per l'inclusione nello studio sono stati identificati mediante il database elettronico dipartimentale (FIRST-AID[®]) utilizzando, tra i termini di ricerca relativi alla diagnosi di dimissione, quelli come “trauma cranico”, “emorragia intracranica”, “frattura delle ossa del cranio” e tutte le altre voci correlate al TBI. Al fine di riconoscere anche quei pazienti in TAO e vittime di MTBI la cui diagnosi di dimissione dal DEA fosse differente da quelle precedentemente riportate, sono state mensilmente analizzate le cartelle cliniche di tutti i pazienti in TAO ricoverati nella sezione di OBI (Osservazione Breve Intensiva) del Pronto Soccorso e nel reparto U.O. Medicina d'Urgenza Ospedaliera. La selezione dei pazienti da includere nello studio è stata effettuata mediante l'analisi dei parametri clinici, cui fanno riferimento i criteri di inclusione ed esclusione, riportati nelle cartelle cliniche informatizzate del DEA di Cisanello (FIRST-AID[®]).

3.2 Criteri di inclusione ed esclusione

I soggetti reclutati nello studio sono stati tutti i pazienti di età superiore ai 18 anni che assumevano TAO ed erano vittime di un MTBI.

I criteri di inclusione nello studio sono stati:

- Trauma cranico lieve (MTBI), definito secondo i criteri ATLS (Advanced Trauma Life Support) da un punteggio GCS compreso tra 13 e 15 all'accesso al DEA^{8,9,17,23}.
- Trattamento cronico con farmaci anticoagulanti orali, definito come assunzione di VKA per almeno 1 settimana o assunzione di AOD non più di 24 ore prima rispetto al traumatismo.
- Accesso al Pronto Soccorso entro 48 ore dalla realizzazione del trauma.
- Effettivo stato di anticoagulazione dei pazienti trattati con VKA, valutato in presenza di un INR (International Normalized Ratio) ≥ 1.5 .

Il criterio di esclusione dal follow-up a lungo termine della coorte di pazienti reclutati nello studio è stato:

- Presenza di lesioni traumatiche intracraniche acute identificate alla prima TCsmc eseguita all'accesso al DEA e definite come ematomi sottodurali, epidurali o intraparenchimali, emorragie subaracnoidee, contusioni cerebrali o fratture depresse del cranio^{2,10,137}.

I pazienti affetti da complicanze intracraniche acute sono stati considerati nelle analisi dello studio relative alla prevalenza, ai fattori di rischio e all'outcome delle ICH traumatiche immediate, mentre sono stati esclusi dal follow-up a 30 giorni necessario per l'identificazione di complicanze post-traumatiche tardive.

3.3 Disegno dello studio

Il protocollo standardizzato di gestione diagnostico-terapeutica messo in atto nel corso di questo studio ha previsto che:

- Tutti i pazienti trattati con TAO e vittime di MTBI venivano sottoposti a una TCsmc entro 6 ore dall'accesso al DEA, in accordo con il protocollo interno di gestione del trauma. In assenza di lesioni traumatiche intracraniche acute, i

pazienti venivano successivamente gestiti in base agli standard del protocollo di questo studio. I risultati delle TCsmc sono stati interpretati dallo staff di neuroradiologi della UO Radiagnostica PS, i quali erano all'oscuro dello studio in corso, ma erano informati delle caratteristiche cliniche dei pazienti e della dinamica del traumatismo.

- Accertata la negatività per lesioni acute post-traumatiche alla TCsmc, i pazienti inclusi nello studio venivano trattenuti per 24 ore nella sezione di OBI (Osservazione Breve Intensiva) del Pronto Soccorso. In questo periodo di osservazione i pazienti venivano sottoposti periodicamente (ogni 4-6 ore) a una valutazione clinica generale e neurologica al fine di identificare l'eventuale comparsa di segni o sintomi neurologici focali indicativi di complicanze subacute intracraniche.
- Nel corso di queste 24 ore la TAO non era sospesa né sostituita con la somministrazione di farmaci anticoagulanti parenterali (eccezion fatta per le situazioni in cui fosse strettamente necessario, ad esempio la necessità di sospendere temporaneamente l'assunzione di una dose di warfarin in un paziente con INR sovraterapeutico). Nel caso in cui il medico incaricato del paziente traumatizzato avesse comunque deciso di sostituire la TAO con la somministrazione di farmaci anticoagulanti parenterali, avrebbe somministrato dosaggi farmacologici in grado di mantenere il livello di anticoagulazione del paziente.
- Qualora i pazienti si fossero mantenuti asintomatici e stabili nel corso delle 24 ore di ricovero, veniva loro consegnato il modulo informativo con le istruzioni per l'osservazione domiciliare in seguito a MTBI (riportato in *Appendice*) e infine dimessi a domicilio.
- Questo protocollo suggeriva di non sottoporre i pazienti a un ulteriore TCsmc di controllo prima della dimissione a domicilio, in accordo con le raccomandazioni delle recenti linee guida NICE (2014), le quali sostengono che la necessità di ripetere un esame di neuroimaging sussiste solo nel caso in

cui si presentassero segni o sintomi di deterioramento neurologico oppure qualora lo score GCS del paziente non fosse tornato a un valore di 15 nel corso del periodo di osservazione in seguito al trauma cranico⁹.

Nel caso in cui il medico incaricato del paziente traumatizzato avesse comunque deciso di sottoporlo a una TCsmc di controllo prima della dimissione, oppure nel caso in cui il paziente avesse eseguito una TCsmc nei giorni o mesi successivi al trauma, i referti di questi esami venivano ricercati ed esaminati nell'archivio informatizzato di immagini radiologiche (RIS[®]), così da valutare l'eventuale insorgenza di lesioni intracraniche traumatiche a esordio tardivo.

- A distanza di almeno 30 giorni, i suddetti pazienti venivano contattati telefonicamente dagli investigators dello studio e interrogati sull'eventuale comparsa di sintomi o segni correlabili a complicanze a lungo termine conseguenti al trauma cranico. Inoltre, veniva loro domandato se avessero modificato la propria terapia anticoagulante, se avessero eseguito alcun controllo medico ulteriore in seguito al trauma, se avessero eseguito un ulteriore controllo con TCsmc del cranio o se fossero stati vittime di qualsiasi altra tipologia di traumatismo in seguito alla dimissione.
- Infine, a distanza di un mese dal trauma, le cartelle cliniche informatizzate dei pazienti (FIRST-AID[®]) relative all'accesso al DEA per il MTBI e a tutti gli eventuali ulteriori accessi avvenuti successivamente venivano esaminate al fine di ottenere tutte le informazioni e i parametri clinici, laboratoristici e strumentali necessari allo studio.

3.4 Parametri analizzati

I parametri esaminati nei pazienti reclutati nello studio sono stati:

- Dati anagrafici: nome, cognome, comune di residenza, età compiuta e sesso.
- Data di accesso al DEA e data di dimissione a domicilio o di ricovero in altro reparto o istituzione.
- Presenza o meno dei criteri di inclusione o esclusione.

- Tipo di farmaco anticoagulante assunto (VKA, tra cui warfarin e acenocumarolo, o AOD, tra cui apixaban, rivaroxaban e dabigatran) e indicazione alla TAO (FA o flutter atriale, TVP o EP, protesi valvolari cardiache, trombosi ventricolare, cause multiple o cause sconosciute).
- Anamnesi del trauma cranico: causa e dinamica del traumatismo (caduta accidentale, incidente in strada o altra dinamica; trauma a dinamica minore o maggiore), presenza di sincope come concausa del trauma, manifestazioni cliniche conseguenti al MTBI (perdita di coscienza o amnesia post-traumatiche), evidenza di trauma al di sopra delle clavicole, realizzazione di fratture traumatiche a carico delle ossa craniche o di altri distretti, punteggio GCS all'accesso al DEA ed esito della prima TCsmc.
- Parametri clinici relativi al ricovero in OBI: punteggio GCS durante il periodo di osservazione clinica, reperti rilevati all'esame obiettivo neurologico periodico, presenza di eventuali segni o sintomi sospetti di complicanze intracraniche tardive, eventuale dimissione a domicilio in assenza di un completo periodo di osservazione clinica di 24 ore, eventuale ricovero in altro reparto in seguito o alternativamente al ricovero in OBI, eventuale sospensione della TAO o sostituzione della stessa con terapia anticoagulante parenterale.
- Pregressa diagnosi di demenza.
- Eventuale concomitante assunzione di terapia antiaggregante piastrinica (ASA o Clopidogrel).
- Parametri vitali all'accesso e alla dimissione dal DEA: pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD), frequenza cardiaca (FC), frequenza respiratoria (FR), temperatura corporea (T°) e saturazione di ossigeno (SpO₂).
- Esami ematochimici: INR (International Normalized Ratio), aPTT (Tempo di Tromboplastina Parziale Attivata), attività protrombinica, ematocrito, concentrazione di emoglobina plasmatica, conta piastrinica, glicemia, creatininemia, concentrazioni plasmatiche dell'urea e delle transaminasi.
- Informazioni cliniche ottenute alla chiamata telefonica dei pazienti dopo 30 giorni dal trauma: eventuale comparsa di segni o sintomi indicativi di complicanze emorragiche traumatiche tardive, modificazioni a carico della terapia anticoagulante, esecuzione di eventuali ulteriori TCsmc.

- Terapie mediche o interventi neurochirurgici eventualmente attuati in presenza di ICH traumatiche: somministrazione di Vitamina K, Complesso Protrombinico Umano (PCC), Fresh Frozen Plasma (FFP) o Mannitolo, o intervento neurochirurgico di evacuazione della raccolta emorragica.

Inoltre, alcuni dei parametri precedentemente riportati sono stati utilizzati per stratificare la popolazione in esame in sottogruppi di interesse, così da stimare il loro rischio relativo di complicanze emorragiche post-traumatiche rispetto alla coorte totale dei pazienti inclusi, in particolare:

- INR: pazienti con INR in range subterapeutico (< 2), pazienti con INR in range terapeutico (2-3) e pazienti con INR in range sovraterapeutico (> 3).
- Pressione arteriosa: pazienti con valori pressori non compatibili con ipertensione arteriosa (PAS < 140 mmHg e PAD < 90 mmHg), pazienti con valori compatibili con ipertensione di grado 1 (PAS 140-159mmHg e/o PAD 90-99mmHg), pazienti con valori compatibili con ipertensione di grado 2 (PAS 160-179mmHg e/o PAD 100-109mmHg) e pazienti con valori compatibili con ipertensione di grado 3 (PAS ≥ 180 mmHg e/o PAD ≥ 110 mmHg).
- Concomitante assunzione di terapia antiaggregante piastrinica.
- Conta piastrinica: pazienti con conta piastrinica normale-elevata ($\geq 150,000$ piastrine/ μ L) e pazienti piastrinopenici ($< 150,000$ piastrine/ μ L).

4. Analisi statistica

Il campione di pazienti in esame presenta una ridotta numerosità (68 soggetti). L'analisi per stabilire la prevalenza e i fattori di rischio di ICH traumatica acuta è stata condotta sulla totalità dei pazienti inclusi, suddividendo successivamente questa coorte in sottogruppi (pazienti positivi o negativi alla prima TCsmc all'accesso al DEA; pazienti in terapia con VKA o AOD) al fine di studiarne le eventuali differenze statisticamente significative. L'analisi per stimare l'incidenza di ICH traumatica a esordio tardivo e per definire le caratteristiche riguardanti i pazienti sottoposti a follow-up a lungo termine, invece, è stata condotta unicamente sul campione di individui risultati negativi per ICH traumatica alla prima TCsmc (60 soggetti). Le variabili quantitative continue di ciascun gruppo in esame sono state

sottoposte al test per la verifica della normalità di Shapiro-Wilk per definirne l'eventuale pattern di distribuzione normale. I valori relativi alle variabili continue a distribuzione normale sono espressi sotto-forma di media e deviazione standard (SD), mentre quelli relativi alle variabili continue a distribuzione non normale sono espressi come mediana e range interquartile (IQR); per le variabili categoriali, invece, è stata misurata la percentuale all'interno di ciascun sottogruppo. I campioni in esame sono stati confrontati mediante il Test t di Student per le variabili quantitative continue a distribuzione normale e con il test non parametrico di Wilcoxon-Mann Whitney per le variabili continue a distribuzione non normale. L'analisi statistica delle variabili categoriali, invece, è stata condotta mediante il test esatto di Fisher. Ciascun test condotto è stato considerato statisticamente significativo per valori di $p < 0.05$. L'analisi statistica dei dati è stata effettuata mediante l'utilizzo di SPSS versione 23 (SPSS Inc, Chicago, IL).

5. Risultati

5.1 Caratteristiche della popolazione in esame

Nel periodo compreso tra gennaio e luglio 2016 (7 mesi) sono stati reclutati 72 pazienti eleggibili per l'inclusione nello studio. Di questi pazienti, 4 (5.6% del totale) sono stati esclusi dalla popolazione in esame in quanto:

- 2 pazienti erano in terapia con warfarin e presentavano un $INR < 1.5$;
- 1 paziente era in terapia con rivaroxaban, ma non aveva assunto il farmaco nelle 24 ore precedenti al TBI;
- 1 paziente si era presentato al Pronto Soccorso dopo ben più di 48 ore dal TBI, in particolare dopo circa 2 settimane dal traumatismo, per comparsa di sintomatologia di origine neurologica.

Dei 68 pazienti che presentavano i criteri di inclusione allo studio, 6 di essi (8.8%) sono risultati positivi per lesioni intracraniche traumatiche acute alla prima TCsmc all'accesso al DEA: nella fattispecie le ICH traumatiche sono state 1 ematoma intraparenchimale, 2 emorragie subaracnoidee, 1 ematoma subdurale e 2 casi in cui si osservava la contestuale presenza di ematoma subdurale ed emorragia subaracnoidea. Tutti i pazienti affetti da ICH traumatiche immediate erano in trattamento con warfarin. Nessuno di questi pazienti presentava indicazioni all'intervento

neurochirurgico di evacuazione della raccolta emorragica; soltanto uno di essi è stato trattato mediante la somministrazione endovenosa di mannitolo, a scopo anti-edemigeno.

I 6 pazienti con ICH traumatica acuta sono stati esclusi dal follow-up a lungo termine, condotto al fine di definire l'incidenza di complicanze emorragiche tardive in coloro che risultavano negativi per lesioni intracraniche alla prima TCsmc. Inoltre, 2 pazienti sono stati persi in corso di follow-up (non contattabili telefonicamente). La coorte di pazienti esaminata per determinare il rischio di complicanze traumatiche tardive è risultata essere rappresentata da 60 individui: di questi soggetti, nessuno (0%) ha sviluppato segni o sintomi indicativi di ICH ritardata né ha presentato anomalie intracraniche a eventuali successivi esami TCsmc.

In seguito è riportata una flow-chart che descrive la selezione dei pazienti nello studio clinico (*Fig. 11*).

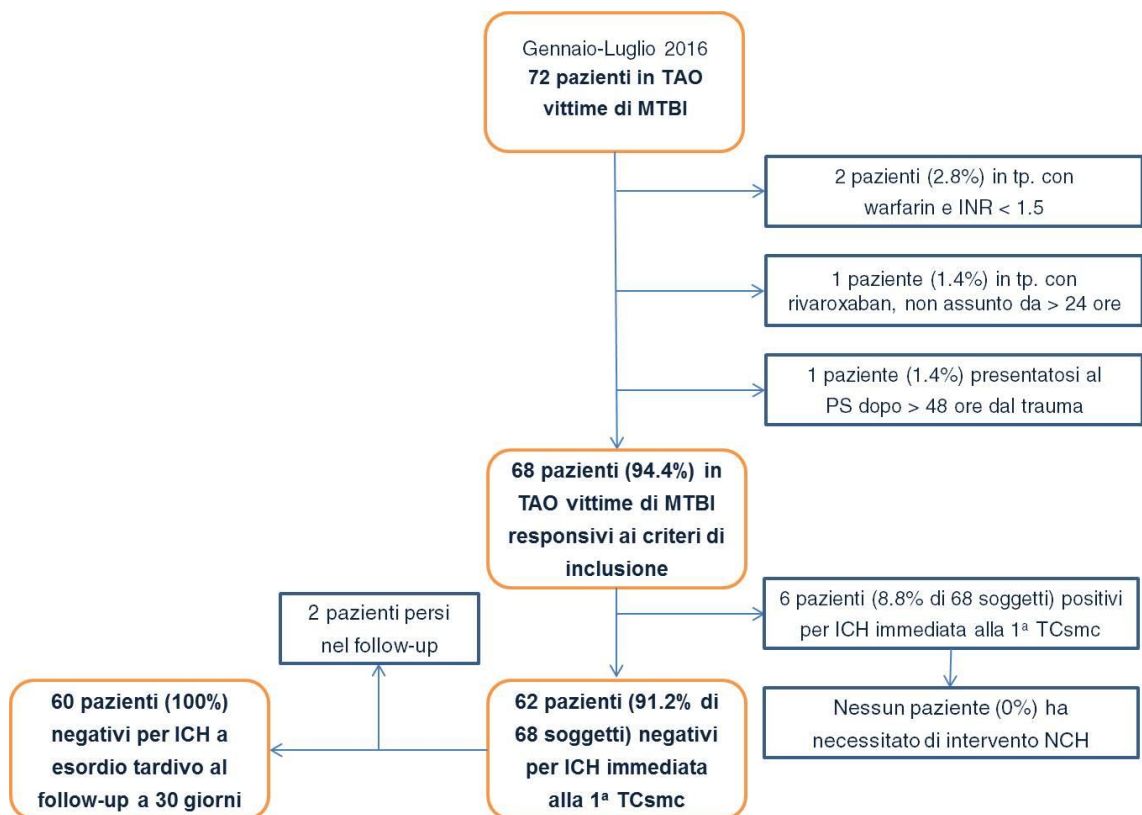


Figura 11. Flow-chart relativa alla selezione dei pazienti in studio. TAO, Terapia anticoagulante Orale; MTBI, Trauma Cranico Lieve; INR, International Normalized Ratio; PS, Pronto Soccorso; ICH, Emorragia Intracranica; TCsmc, TC cranio senza mezzo di contrasto; Intervento NCH, Intervento Neurochirurgico.

I 68 pazienti che presentavano i criteri di inclusione avevano un'età media di 80.68 ± 8.16 anni ed erano di sesso maschile per il 36.8% (25 maschi; 43 femmine).

Il 58.8% di essi (40/68) assumeva terapia anticoagulante a base di VKA (38 warfarin e 2 acenocumarolo), mentre il restante 41.2% (28/68) era in trattamento con AOD, in particolare il 10.3% (7/68) con apixaban, il 16.2% (11/68) con rivaroxaban e il 14.7% (10/68) con dabigatran. Le indicazioni alla TAO erano rappresentate dalla FA (o dal flutter atriale) nel 66.2% dei casi (45/68; 23 VKA e 22 AOD), da pregressi episodi di TVP o EP nel 10.3% dei casi (7/68; 5 VKA e 2 AOD), dalla presenza di protesi valvolari cardiache nell'1.5% dei casi (1/68; VKA), dalla presenza di trombo ventricolare nell'1.5% dei casi (1/68; VKA), dalla concomitante presenza di multiple condizioni protrombotiche nel 10.3% dei casi (7/68; 6 VKA e 1 AOD) e, infine, da cause sconosciute nel 10.3% dei casi (7/68; 4 VKA e 3 AOD).

Tutti i pazienti avevano sostenuto un trauma cranico chiuso con punteggio GCS di 15 all'accesso al DEA, quindi definibile MTBI. Il più comune meccanismo alla base del traumatismo era rappresentato dalle cadute accidentali (89.7%; 61/68), meno frequentemente la causa era stata un incidente stradale (10.3%; 7/68). La sincope era risultata concausa del MTBI nel 2.9% dei casi (2/68), e in particolare nel 3.3% (2/61) dei pazienti vittime di cadute.

Nell'89.7% dei casi (61/68) il MTBI è stato conseguenza di un trauma a dinamica minore, mentre nel 10.3% dei casi (7/68) si è associato a un trauma a dinamica maggiore (poiché caratterizzato dalla caduta da un'altezza superiore ai 3 metri, da una dinamica complessa e pericolosa di incidente stradale, oppure dalla presenza di frattura delle ossa del bacino)¹⁴⁵.

In seguito al MTBI la maggior parte dei pazienti non ha presentato manifestazioni cliniche post-traumatiche rilevanti (88.2%; 60/68), il 2.9% (2/68) ha manifestato perdita di coscienza post-traumatica e il 10.3% (7/68) ha presentato amnesia post-traumatica; un solo paziente (1.5%; 1/68) è stato contemporaneamente affetto da perdita di coscienza e amnesia post-traumatiche.

La maggioranza dei pazienti vittime di MTBI (76.5%; 52/68) ha mostrato evidenza di trauma al di sopra delle clavicole, intesa come presenza di fratture a carico delle ossa del cranio, ferite lacero-contuse a livello dello scalpo, o ecchimosi e tumefazioni dei tessuti molli del volto¹⁰.

Il 35.3% dei pazienti (24/68) presentava fratture ossee secondarie al traumatismo, in particolare fratture delle ossa del cranio nell'8.8% dei casi (6/68), fratture vertebrali nel 2.9% dei casi (2/68), fratture a carico delle ossa degli arti superiori nel 4.4% (3/68) e degli arti inferiori nell'1.5% (1/68) dei casi, fratture delle ossa del bacino nel 2.9% dei casi (2/68), fratture costali nel 10.3% dei casi (7/68) e fratture multiple a carico di più distretti ossei nel 4.4% dei casi (3/68).

La stragrande maggioranza dei pazienti in TAO non assumeva contemporaneamente alcun farmaco antiaggregante piastrinico (94.1%; 64/68), mentre il restante 5.9% (4/68) assumeva terapia antiaggregante a base di ASA (2.9%; 2/68) o di Clopidogrel (2.9%; 2/68).

Dei 40 pazienti in terapia con farmaci anticoagulanti VKA, il 20% (8/40) presentava un INR in range subterapeutico (compreso tra 1.5 e 2), il 50% (20/40) un INR in range terapeutico (compreso tra 2 e 3) e il 30% (12/40) un INR in range sovraterapeutico (> 3).

Inoltre, soltanto il 20% (13/65) della popolazione in esame presentava una condizione di piastrinopenia, definita dal riscontro di una conta piastrinica inferiore a 150,000 piastrine/ μ L.

Il 41.3% (26/63) dei pazienti reclutati presentava valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica rispettivamente inferiori a 140 e 90 mmHg al momento dell'accesso in Pronto Soccorso, il 33.3% (21/63) presentava valori pressori compatibili con ipertensione arteriosa lieve (grado 1), il 12.7% (8/63) con ipertensione arteriosa moderata (grado 2) e l'11.1% (7/63) con ipertensione arteriosa severa (grado 3).

Dell'intera popolazione in studio, soltanto l'11.8% dei pazienti (8/68) presentava un certo grado di decadimento cognitivo o era francamente affetto da demenza.

Le caratteristiche demografiche esposte finora sono riassunte nella tabella riportata in seguito (Tab. 1).

Caratteristica	Valore
Popolazione totale	68
Età media (SD)	80.68 ± 8.16 anni
Sesso	36.8% maschi 63.2% femmine
Tipo di anticoagulante	58.8% VKA (55.9% warfarin; 2.9% acenocumarolo) 41.2% AOD (10.3% apixaban; 16.2% rivaroxaban; 14.7% dabigatran)
Indicazioni alla TAO	66.2% FA o flutter atriale 10.3% TVP e/o EP 1.5% protesi valvolari cardiache 1.5% trombo ventricolare 10.3% cause multiple 10.3% cause sconosciute
GCS all'arrivo al DEA	100% score GCS 15
Meccanismo del trauma	89.7% cadute accidentali 10.3% incidenti in strada
Sincope come concausa del trauma	2.9% di tutti i traumi
Trauma a dinamica maggiore	10.3% (7.4% cadute accidentali; 2.9% incidenti in strada)
Manifestazioni cliniche post-traumatiche	88.2% pazienti asintomatici 8.8% amnesia post-traumatica (PTA) 1.5% perdita di coscienza post-traumatica (LOC) 1.5% PTA e LOC post-traumatica
Evidenza di trauma al di sopra delle clavicole	76.5% di tutti i traumi
Fratture	64.7% assenza di fratture 35.3% presenza di fratture (8.8% ossa del cranio; 2.9% vertebre; 4.4% arti superiori; 1.5% arti inferiori; 2.9% ossa del bacino; 10.3% coste; 4.4% fratture multiple)
Terapia antiaggregante	5.9% (2.9% ASA; 2.9% Clopidogrel)
Range INR (dei pazienti in terapia con VKA)	20% subterapeutico (INR 1.5-2) 50% terapeutico (INR 2-3) 30% sovraterapeutico (INR > 3)
Piastrinopenia	20%
Valori pressori all'accesso (compatibili o meno con ipertensione arteriosa, IA)	41.3% valori non compatibili con IA 33.3% valori compatibili con IA grado 1 12.7% valori compatibili con IA grado 2 11.1% valori compatibili con IA grado 3
Decadimento cognitivo	11.8%

Tabella 1. Caratteristiche demografiche della popolazione reclutata nello studio.

I valori medi (o mediani) relativi ai parametri vitali e agli esami ematochimici degli individui reclutati nello studio clinico sono riportati nelle due tabelle successive (*Tab. 2* e *Tab. 3*); i valori delle variabili continue a distribuzione normale sono riportati sotto-forma di media e relativa deviazione standard (SD), mentre quelli relativi alle variabili continue non normalmente distribuite sono espressi sotto-forma di mediana e relativo range interquartile (IQR).

Parametro <small>accesso</small>	Valore	Parametro <small>dimissione</small>	Valore
PAS <small>(mmHg)</small>	140 (IQR: 25)	PAS <small>(mmHg)</small>	133 (SD: 19)
PAD <small>(mmHg)</small>	78 (SD: 14)	PAD <small>(mmHg)</small>	71 (SD: 13)
FC <small>(bpm)</small>	79 (IQR: 24)	FC <small>(bpm)</small>	75 (SD: 14)
T° <small>(°C)</small>	36.0 (IQR: 0.7)	T° <small>(°C)</small>	36.4 (IQR: 0.8)
SpO₂ <small>(%)</small>	97 (IQR: 3)	SpO₂ <small>(%)</small>	96 (IQR: 3)

Tabella 2. Parametri vitali medi (o mediani) della popolazione reclutata nello studio.

Esame di laboratorio	Valore
INR	2.09 (IQR: 1.34)
aPTT <small>(secondi)</small>	34 (IQR: 8)
Attività protrombinica <small>(%)</small>	40 (IQR: 39)
Ematocrito <small>(%)</small>	37.1 (IQR: 7.0)
Emoglobina <small>(g/dL)</small>	12.4 (SD: 1.8)
Conta piastrinica <small>(plt/μL)</small>	205,000 (IQR: 84,000)
Glicemia <small>(mg/dL)</small>	109 (IQR: 30)
Creatinina <small>(mg/dL)</small>	1.07 (SD: 0.38)
Urea <small>(mg/dL)</small>	48 (IQR: 33)
Transaminasi ALT <small>(U/L)</small>	15 (IQR: 7)

Tabella 3. Parametri medi (o mediani) degli esami ematochimici della popolazione reclutata nello studio.

In particolare, i valori medi (o mediani) dei parametri relativi allo stato coagulativo dei pazienti in terapia anticoagulante con VKA o AOD sono riportati nella tabella seguente (*Tab. 4*).

Parametro dello stato coagulativo	Pazienti in terapia con VKA	Pazienti in terapia con AOD
INR	2.52 (IQR: 1.09)	1.26 (IQR: 0.28)
aPTT (secondi)	36 (IQR: 8)	33 (IQR: 9)
Attività protrombinica (%)	32 (IQR: 14)	74 (IQR: 18)

Tabella 4. Parametri medi (o mediani) dello stato coagulativo della popolazione reclutata nello studio in terapia con VKA o con AOD.

5.2 Analisi del rischio di ICH traumatica acuta nei pazienti in TAO

5.2.1 Prevalenza di ICH traumatica acuta nei pazienti in TAO

La TCsmc eseguita all'accesso al DEA è risultata positiva per lesioni intracraniche traumatiche acute in 6 dei 68 pazienti che presentavano i criteri di inclusione allo studio (8.8%).

Nella fattispecie, le ICH traumatiche immediate erano 1 ematoma intraparenchimale, 2 emorragie subaracnoidee, 1 ematoma subdurale e 2 casi in cui si osservava la contestuale presenza di ematoma subdurale ed emorragia subaracnoidea.

Tutti i pazienti risultati affetti da ICH traumatica acuta erano in trattamento con warfarin; nessun individuo in terapia con AOD aveva presentato questa complicanza alla prima TCsmc.

La prevalenza di ICH traumatica immediata conseguente a un trauma cranico di lieve entità (GCS 13-15), sulla base dei risultati di questo studio clinico, è stata pertanto stimata a:

- 8.8% nei pazienti in TAO (6/68), indipendentemente dalla tipologia di farmaco anticoagulante orale assunto.
- 15% nei pazienti in trattamento con warfarin (6/40).
- 0% nei pazienti in trattamento con AOD (0/28).

Analogamente a quanto era stato ipotizzato, in base al minor rischio di complicanze emorragiche degli AOD rispetto ai VKA dimostrato dagli studi clinici precedentemente discussi, è stata dimostrata la presenza di una differenza statisticamente significativa nel rischio di insorgenza di emorragie intracraniche traumatiche acute conseguenti a un MTBI tra gli individui in TAO con VKA e quelli in trattamento con AOD ($p < 0.05$): il rischio di ICH traumatiche immediate è maggiore nei pazienti in trattamento con VKA (Fig. 12).

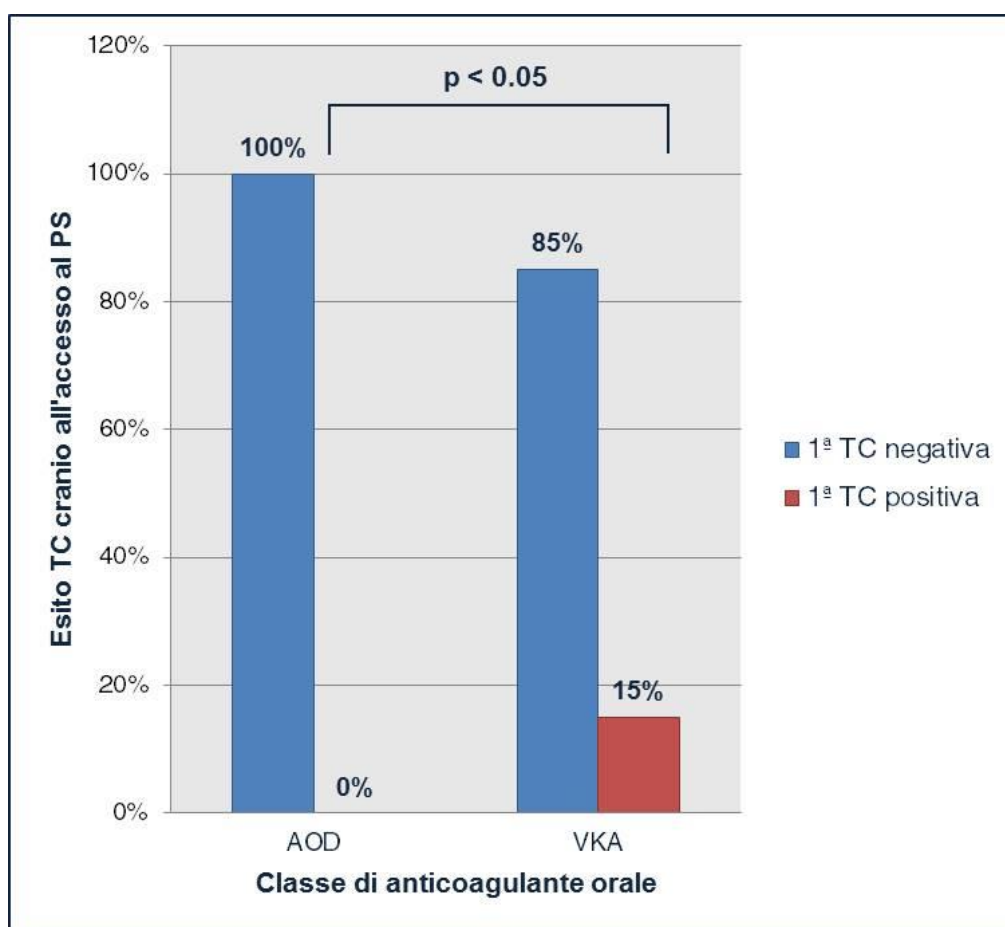


Figura 12. Prevalenza di ICH traumatica acuta nei pazienti in TAO vittime di MTBI.

5.2.2 Fattori di rischio di ICH traumatica acuta nei pazienti in TAO

Le caratteristiche demografiche e i valori medi (o mediani) relativi ai parametri vitali e agli esami ematochimici dei pazienti affetti da ICH traumatica immediata sono riportati nelle tre tabelle successive (Tab. 5, Tab. 6 e Tab. 7).

Caratteristica	Valore
N° pazienti affetti da ICH acuta	6
Età media (SD)	82.50 ± 7.71 anni
Sesso	50% maschi 50% femmine
Tipo di anticoagulante	100% VKA (warfarin)
Indicazioni alla TAO	83.3% FA o flutter atriale 16.7% cause multiple
GCS all'arrivo al DEA	100% score GCS 15
Meccanismo del trauma	100% cadute accidentali
Sincope come concausa del trauma	16.7%
Trauma a dinamica maggiore	33.3%
Manifestazioni cliniche post-traumatiche	66.7% pazienti asintomatici 33.3% amnesia post-traumatica (PTA)
Evidenza di trauma al di sopra delle clavicole	100%
Fratture	33.3% assenza di fratture 66.7% presenza di fratture (33.3% ossa del cranio; 16.7% vertebre; 16.7% fratture multiple)
Terapia antiaggregante	0%
Range INR (dei pazienti in terapia con VKA)	33.3% subterapeutico (INR 1.5-2) 33.3% terapeutico (INR 2-3) 33.3% sovraterapeutico (INR > 3)
Piastrinopenia	33.3%
Valori pressori all'accesso (compatibili o meno con ipertensione arteriosa, IA)	50.0% valori non compatibili con IA 33.3% valori compatibili con IA grado 1 16.7% valori compatibili con IA grado 2 0.0% valori compatibili con IA grado 3
Decadimento cognitivo	0%

Tabella 5. Caratteristiche demografiche dei pazienti con ICH traumatica acuta.

Parametro accesso	Valore	Parametro dimissione	Valore
PAS (mmHg)	139 (IQR: 22)	PAS (mmHg)	129 (IQR: 28)
PAD (mmHg)	72 (IQR: 17)	PAD (mmHg)	73 (IQR: 17)
FC (bpm)	78 (IQR: 26)	FC (bpm)	87 (IQR: 31)
T° (°C)	36.4 (IQR: 0.4)	T° (°C)	36.0 (IQR: 0.0)
SpO ₂ (%)	96 (IQR: 4)	SpO ₂ (%)	97 (IQR: 3)

Tabella 6. Parametri vitali mediani dei pazienti con ICH traumatica acuta.

Esame di laboratorio	Valore
INR	2.38 (IQR: 1.49)
aPTT _(secondi)	34 (IQR: 13)
Attività protrombinica (%)	35 (IQR: 23)
Ematocrito (%)	35.5 (IQR: 12.5)
Emoglobina (g/dL)	11.9 (IQR: 4.3)
Conta piastrinica (plt/ μ L)	243,000 (IQR: 180,000)
Glicemia (mg/dL)	131 (IQR: 36)
Creatinina (mg/dL)	1.01 (IQR: 0.61)
Urea (mg/dL)	53 (IQR: 40)
Transaminasi ALT (U/L)	11 (IQR: 12)

Tabella 7. Parametri mediani degli esami ematochimici dei pazienti con ICH traumatica acuta.

L'analisi statistica ha previsto la comparazione del gruppo di pazienti affetti da ICH traumatica immediata rispetto al gruppo dei pazienti negativi alla prima TCsmc all'accesso al DEA sulla base dei dati relativi all'età e al sesso, all'anamnesi del trauma, all'anamnesi patologica e farmacologica, ai parametri vitali e agli esami ematochimici, al fine di definire l'eventuale presenza di fattori predittivi del rischio di insorgenza di complicanze emorragiche acute. Inoltre, poiché la totalità dei pazienti con sanguinamento intracranico apparteneva alla coorte di coloro che assumevano warfarin, è stata effettuata un'analisi comparativa tra il gruppo dei pazienti trattati con warfarin e negativi alla prima TCsmc e quello dei pazienti trattati con warfarin e positivi alla TCsmc. In entrambi i casi, i valori medi di nessuna variabile sono risultati differire in modo statisticamente significativo tra il gruppo dei pazienti con ICH traumatica acuta e il gruppo dei pazienti non affetti da complicanze.

Nonostante l'assenza di significatività statistica, l'unico parametro che sembrerebbe presentare una tendenza per un maggior rischio di ICH traumatica acuta nei pazienti in terapia con warfarin e vittime di MTBI è la dinamica del trauma ($p = 0.054$): tra i pazienti con ICH traumatica acuta una proporzione maggiore di individui è stata vittima di trauma a dinamica maggiore (2/6, 33.3%) rispetto a coloro che non hanno sviluppato complicanze emorragiche immediate (1/34, 2.9%).

Il confronto tra i valori relativi ai parametri demografici, anamnestici, laboratoristici e strumentali dei pazienti in trattamento con VKA affetti o meno da ICH traumatica acuta è esposto nelle tabelle seguenti (*Tab. 8, Tab. 9 e Tab. 10*) e nei grafici riportati in *Appendice*.

Parametri clinici	Pazienti in tp. con VKA affetti da ICH acuta % (n)	Pazienti in tp. con VKA non affetti da ICH acuta % (n)	Significatività statistica
Età media (SD)	82.50 ± 7.71	81.59 ± 7.21	0.779
Sesso maschile	50.0% (3/6)	29.4% (10/34)	0.370
Trauma maggiore	33.3% (2/6)	2.9% (1/34)	0.054
Sincope	16.7% (1/6)	0% (0/34)	0.150
Perdita di coscienza post-traumatica	0% (0/6)	0% (0/34)	-
Amnesia post-traumatica	33.3% (2/6)	8.8% (3/34)	0.154
Evidenza di trauma al di sopra delle clavicole	100% (6/6)	70.6% (24/34)	0.307
Fratture	66.7% (4/6)	32.4% (11/34)	0.174
Terapia antiaggregante	0% (0/6)	8.8% (3/34)	1.000
INR sovraterapeutico	33.3% (2/6)	29.4% (10/34)	1.000
Piastrinopenia	33.3% (2/6)	15.2% (5/33)	0.290
Ipertensione arteriosa	50.0% (3/6)	67.7% (21/31)	0.643
Decadimento cognitivo	0% (0/6)	14.7% (5/34)	1.000

Tabella 8. Confronto tra i parametri demografici e anamnestici dei pazienti in terapia con VKA affetti o non da ICH traumatica acuta.

Parametri vitali <small>accesso</small>	Pazienti in tp. con VKA affetti da ICH acuta	Pazienti in tp. con VKA non affetti da ICH acuta	Significatività statistica
PAS (mmHg)	138 (SD: 21)	147 (SD: 25)	0.416
PAD (mmHg)	71 (SD: 10)	81 (SD: 15)	0.117
FC (bpm)	78 (SD: 13)	84 (SD: 22)	0.473
T° (°C)	36.4 (IQR: 0.4)	36.2 (IQR: 0.7)	0.594
SpO2 (%)	96 (IQR: 4)	97 (IQR: 2)	0.216

Tabella 9. Confronto tra i parametri vitali dei pazienti in terapia con VKA affetti o non da ICH traumatica acuta.

Esami ematochimici	Pazienti in tp. con VKA affetti da ICH acuta	Pazienti in tp. con VKA non affetti da ICH acuta	Significatività statistica
INR	2.38 (IQR: 1.49)	2.54 (IQR: 1.10)	0.557
aPTT _(secondi)	34 (IQR: 13)	36 (IQR: 11)	0.235
Attività protrombinica _(%)	35 (IQR: 23)	31 (IQR: 15)	0.585
Ematocrito _(%)	35.5 (IQR: 12.5)	36.7 (IQR: 5.6)	0.830
Emoglobina _(g/dL)	12.9 (SD: 2.7)	12.3 (SD: 1.4)	0.583
Conta piastrinica _(plt/μL)	243,000 (IQR: 180,000)	213,000 (IQR: 68,000)	0.922
Glicemia _(mg/dL)	131 (IQR: 36)	109 (IQR: 29)	0.173
Creatinina _(mg/dL)	1.01 (IQR: 0.61)	0.95 (IQR: 0.49)	0.892
Urea _(mg/dL)	60 (SD: 22)	58 (SD: 32)	0.934
Transaminasi ALT _(U/L)	11 (IQR: 12)	16 (IQR: 8)	0.511

Tabella 10. Confronto tra i parametri degli esami ematochimici dei pazienti in terapia con VKA affetti o non da ICH traumatica acuta.

5.2.3 Outcome dei pazienti in TAO affetti da ICH traumatica acuta

I pazienti in TAO vittime di ICH traumatica immediata secondaria a MTBI hanno presentato un outcome complessivamente positivo. Due dei 6 soggetti sono stati trattenuti nella sezione di OBI del Pronto Soccorso, mentre i restanti 4 sono stati immediatamente ricoverati in altri reparti (2 in UO Medicina d'Urgenza, 1 in UO Medicina Generale e 1 in UO Neurochirurgia). Uno dei 2 pazienti trattenuti in regime di osservazione intensiva ha presentato un graduale declino del punteggio GCS (da 15 a 13) ed è risultato sintomatico all'esame obiettivo (stato soporoso), per questo motivo è stato ricoverato in un altro reparto (UO Geriatria).

Nonostante la prevalenza rilevante di questa complicanza emorragica, l'impatto clinico sui pazienti non è stato particolarmente significativo; in termini di "patient important outcomes", infatti, gli esiti sono stati i seguenti:

- Nessun decesso (0%) tra i pazienti con complicanze emorragiche acute.
- Necessità di intervento neurochirurgico (definito come applicazione di strumenti di monitoraggio della pressione intracranica o dell'ossigeno tissutale encefalico, evacuazione di raccolte emorragiche tramite "burr hole", esecuzione di craniotomia o craniectomia, posizionamento di catetere intraventricolare o di drenaggio subdurale, oppure utilizzo di mannitolo o soluzione salina ipertonica)¹⁰ soltanto in 1 paziente su 6 (16.7% dei pazienti

con ICH traumatica acuta; 1.4% della totalità dei pazienti inclusi nello studio): in particolare, a questo individuo (lo stesso che era andato incontro a deterioramento dello stato neurologico, con riduzione del punteggio GCS da 15 a 13 durante la permanenza in OBI) è stato somministrato mannitolo al fine di determinare la regressione dell'edema peri-lesionale, con esito positivo.

Questi pazienti sono stati trattati mediante la somministrazione endovenosa di Vitamina K (Konakion) e Complesso Protrombinico Umano (Uman complex) nel 66.7% dei casi (4/6), Vitamina K e mannitolo nel 16.7% dei casi (1/6), mentre nel 16.7% dei casi (1/6) non hanno ricevuto alcun trattamento farmacologico.

5.3 Analisi del rischio di ICH traumatica tardiva nei pazienti in TAO

5.3.1 Follow-up a lungo termine dei pazienti in TAO vittime di MTBI

Dei 68 pazienti reclutati nello studio clinico, i 6 individui affetti da ICH traumatica acuta sono stati esclusi dal follow-up a lungo termine; inoltre, 2 dei pazienti che presentavano TCsmc negativa all'accesso al DEA sono risultati irraggiungibili in corso di follow-up, per cui anch'essi sono stati esclusi. Il campione indagato al fine di definire il rischio di complicanze tardive del MTBI è costituito, quindi, da 60 pazienti in TAO.

In seguito all'esecuzione della TCsmc all'accesso al DEA, risultata negativa per lesioni emorragiche, 3 pazienti sono stati direttamente dimessi a domicilio senza essere trattenuti per l'osservazione clinica né sottoposti a ulteriori esami imaging di controllo. Dei restanti 57 pazienti, altri 3 non sono stati ricoverati nella sezione di OBI del Pronto Soccorso in quanto trasferiti in altri reparti (1 in UO Geriatria per presenza di fratture costali multiple, 1 in UO Medicina d'Urgenza per presenza di frattura della branca ischio-pubica e 1 in Chirurgia Maxillofacciale per presenza di frattura dell'osso mascellare). I 54 pazienti, trattenuti per 24 ore in regime di osservazione breve intensiva, sono stati successivamente dimessi a domicilio nell'87% dei casi (47/54), mentre nel 13% dei casi (7/54) sono stati trasferiti in altri reparti medici al fine di proseguire le cure e l'osservazione clinica (5 in UO Medicina d'Urgenza, 1 in UO Medicina Generale e 1 in una UO di Cure Semi-

Intensive); le condizioni mediche per cui questi soggetti sono stati ricoverati per un periodo di tempo superiore alle 24 ore non erano conseguenti al trauma cranico (1 caso di broncopneumopatia, 1 di disidratazione severa, 1 di fratture costali multiple, 1 di frattura omerale, 1 di ematoma della parete addominale e 2 per motivazioni sconosciute). Complessivamente, quindi, 10 pazienti (16.7%) sono stati ricoverati in ambito ospedaliero per più di 24 ore, mentre i restanti 50 (83.3%) hanno soggiornato in OBI per meno di 24 ore o sono stati direttamente dimessi a domicilio.

Dei 54 pazienti sottoposti a osservazione clinica in OBI, la maggioranza (96.3%; 52/54) non ha manifestato segni o sintomi di deterioramento neurologico, né modificazioni del punteggio GCS; 2 pazienti (3.7%), invece, hanno presentato manifestazioni cliniche sospette di complicanze neurologiche, ovvero un episodio di stato confusionale e disorientamento, e un caso di crisi epilettica post-traumatica. I 2 pazienti sono stati immediatamente sottoposti a una ulteriore TCsmc di controllo, risultata negativa per lesioni intracraniche in entrambi i casi.

Tutti i pazienti sottoposti a osservazione clinica hanno mantenuto un punteggio GCS di 15 durante la permanenza in OBI.

Dei 60 pazienti arruolati nel follow-up a lungo termine, 53 (88.3%) hanno continuato ad assumere regolarmente i propri farmaci anticoagulanti orali, mentre in 7 pazienti (11.7%) la TAO è stata sostituita temporaneamente con la somministrazione di farmaci anticoagulanti parenterali (1 caso di sostituzione con fondaparinux, 1 caso di sostituzione con eparina a basso peso molecolare 6000 U/die, 5 casi di sostituzione con dosi sconosciute di eparina a basso peso molecolare), per poi reintrodurre successivamente, con tempistiche variabili, la terapia anticoagulante standard di ciascun paziente.

Questi 60 pazienti sono stati ricontattati telefonicamente dopo almeno 30 giorni dalla dimissione a domicilio e interrogati riguardo l'eventuale comparsa di segni e sintomi indicativi di complicanze emorragiche intracraniche tardive. Il 93.3% dei pazienti (56/60) ha riferito di presentare una condizione di asintomaticità, mentre il 6.7% di essi (4/60) ha descritto l'insorgenza di manifestazioni cliniche sospette, nella fattispecie:

- Un paziente ha sperimentato episodi di vertigini a 15 giorni dalla dimissione a domicilio, per cui si è presentato nuovamente al DEA.
- Un paziente ha manifestato una lieve deviazione della rima buccale dopo circa 15 giorni dalla dimissione, per cui è stato rivalutato in ambito ospedaliero.
- Un paziente ha presentato episodi di malessere di tipo pre-sincopale, per cui è stato sottoposto a una rivalutazione neuroradiologica.
- Un paziente ha manifestato stato soporoso e instabilità posturale dopo 3 giorni dalla dimissione, perciò si è presentato nuovamente al DEA.

Questi 4 soggetti sono stati sottoposti a un'ulteriore TCsmc, la quale si è rivelata negativa per lesioni emorragiche intracraniche nella totalità dei casi.

Tramite la telefonata ai pazienti arruolati nel follow-up e mediante l'analisi delle cartelle cliniche informatizzate è stata valutata l'eventuale esecuzione di un'ulteriore TCsmc del cranio, prescritta dal medico del Pronto Soccorso al momento della dimissione, consigliata dal Medico Curante o eseguita nel corso di un ricovero successivo all'episodio di MTBI. Dei 60 pazienti in esame, 30 (50%) sono stati sottoposti a un'ulteriore TCsmc nei giorni o mesi successivi al MTBI, in particolare:

- 9 pazienti (15%) hanno ricevuto una seconda TCsmc entro le prime 24 ore dall'esecuzione del primo esame di neuroimaging.
- 3 pazienti (5%) hanno ricevuto una seconda TCsmc dopo più di 24 ore, ma a meno di 7 giorni dal giorno del traumatismo.
- 1 paziente (1.7%) ha ricevuto una seconda TCsmc dopo 7-15 giorni dall'episodio di MTBI.
- 5 pazienti (8.3%) hanno ricevuto una seconda TCsmc dopo 15-30 giorni dall'episodio di MTBI.
- 12 pazienti (20%) hanno ricevuto una seconda TCsmc dopo un periodo di tempo superiore a 30 giorni dal verificarsi del traumatismo.

Tutte le TCsmc del cranio eseguite in corso di follow-up sono risultate negative per lesioni intracraniche emorragiche.

Una paziente (donna, 91 anni, in terapia con warfarin, vittima di MTBI conseguente a caduta accidentale), risultata negativa per ICH traumatica acuta alla TCsmc all'accesso al DEA, è stata sottoposta a ulteriore TCsmc di controllo dopo 7 ore dalla prima poiché presentava un lieve grado di midriasi monolaterale (in seguito rivelatasi un reperto noto nell'anamnesi patologica della paziente). Questo esame neuroradiologico ha identificato la presenza di un'emorragia subaracnoidea di minima entità. La paziente è stata rivalutata con TCsmc a 24 ore dal primo esame eseguito, con esito negativo per lesioni emorragiche intracraniche. Inoltre, è stata sottoposta a ulteriore TCsmc, negativa per ICH tardive, dopo 18 giorni dal MTBI. Per accertarsi del fatto che il referto del secondo esame strumentale (a 7 ore dalla prima TCsmc) fosse esatto e non si trattasse di un difetto strumentale, un artefatto radiologico o un errore di interpretazione, le immagini radiologiche ottenute da tutte queste TCsmc sono state revisionate da un gruppo di neuroradiologi facente parte dello staff della UO Neuroradiologia PS. La revisione delle immagini ha confermato la veridicità del referto della seconda TCsmc e la negatività per lesioni emorragiche delle TCsmc precedentemente e successivamente eseguite; probabilmente la paziente è stata vittima di un minimo sanguinamento a esordio subacuto, che si è risolto spontaneamente nell'arco di poche ore, senza determinare sequele neurologiche né necessità di intervento medico o neurochirurgico. Preso atto di queste considerazioni, la paziente è stata considerata come appartenente al gruppo di individui risultati negativi per complicanze emorragiche tardive sia clinicamente sia allo studio di neuroimaging.

5.3.2 Incidenza di ICH traumatica tardiva nei pazienti in TAO

L'incidenza di ICH traumatica a esordio tardivo nei pazienti in TAO a un mese dal MTBI è risultata dello 0% nel campione esaminato in questo studio clinico. L'attendibilità di questo dato è corroborata dalla negatività per anomalie intracraniche di tutte le TCsmc del cranio eseguite durante il periodo di follow-up (somministrate al 50% della popolazione in studio) e dall'asintomaticità del quadro clinico della stragrande maggioranza dei pazienti (93.3%) nei 30 giorni successivi al trauma; inoltre, le TCsmc di controllo cui è stata sottoposta la totalità di quei pochi pazienti (6.7%) che manifestavano segni e sintomi sospetti in corso di follow-up sono risultate negative per ICH a esordio tardivo.

Nonostante non sia possibile confermare con certezza assoluta che non si siano realizzati piccoli sanguinamenti intracranici post-traumatici, non identificati alla TCsmc perché non eseguita, o perché somministrata precedentemente o molto in seguito alla genesi dell'emorragia, è possibile affermare indubbiamente che nessun paziente è andato incontro a un "patient important outcome" secondario a complicanze emorragiche intracraniche traumatiche tardive (morte o necessità di intervento neurochirurgico). Nel campione esaminato in questo studio, l'impatto clinico delle ICH traumatiche tardive si è rivelato dello 0%.

5.3.3 Caratteristiche della popolazione sottoposta a follow-up a lungo termine

Le caratteristiche demografiche e anamnestiche, e i valori medi (o mediani) relativi ai parametri vitali e agli esami ematochimici dei pazienti arruolati nel follow-up a lungo termine sono riportati nelle tabelle successive (Tab. 11, Tab. 12, Tab. 13 e Tab. 14).

Caratteristica	Valore
N° pazienti arruolati nel follow-up	60
Età media (SD)	80.37 ± 8.28 anni
Sesso	33.3% maschi 66.7% femmine
Tipo di anticoagulante	55.0% VKA (51.7% warfarin; 3.3% acenocumarolo) 45.0% AOD (11.7% apixaban; 16.7% rivaroxaban; 16.7% dabigatran)
Indicazioni alla TAO	63.3% FA o flutter atriale 11.7% TVP e/o EP 1.7% protesi valvolari cardiache 1.7% trombo ventricolare 10.0% cause multiple 11.7% cause sconosciute
GCS all'arrivo al DEA	100% score GCS 15
Meccanismo del trauma	90% cadute accidentali 10% incidenti in strada
Sincope come concausa del trauma	1.7%
Trauma a dinamica maggiore	8.3%
Manifestazioni cliniche post-traumatiche	90.0% pazienti asintomatici 6.7% PTA 1.7% LOC post-traumatica 1.7% PTA e LOC post-traumatica
Evidenza di trauma al di sopra delle clavicole	75%
Fratture	68.3% assenza di fratture 31.7% presenza di fratture (6.7% ossa del cranio; 1.7% vertebre; 5.0% arti superiori; 1.7% arti inferiori; 3.3% ossa del bacino; 10.0% coste; 3.3% fratture multiple)
Terapia antiaggregante	5.0% (1.7% ASA; 3.3% Clopidogrel)
Range INR (dei pazienti in terapia con VKA)	15.2% subterapeutico (INR 1.5-2) 54.5% terapeutico (INR 2-3) 30.3% sovraterapeutico (INR > 3)
Piastrinopenia	17.5%
Valori pressori all'accesso (compatibili o meno con ipertensione arteriosa, IA)	40.0% valori non compatibili con IA 34.5% valori compatibili con IA grado 1 12.7% valori compatibili con IA grado 2 12.7% valori compatibili con IA grado 3
Decadimento cognitivo	11.7%

Tabella 11. Caratteristiche demografiche della popolazione arruolata nel follow-up.

Parametro accesso	Valore	Parametro dimissione	Valore
PAS (mmHg)	140 (IQR: 27)	PAS (mmHg)	134 (SD: 19)
PAD (mmHg)	79 (SD: 14)	PAD (mmHg)	71 (SD: 14)
FC (bpm)	82 (SD: 19)	FC (bpm)	74 (SD: 13)
T° (°C)	36.0 (IQR: 0.7)	T° (°C)	36.4 (IQR: 0.8)
SpO ₂ (%)	97 (IQR: 3)	SpO ₂ (%)	96 (IQR: 3)

Tabella 12. Parametri vitali medi (o mediani) della popolazione arruolata nel follow-up.

Esame di laboratorio	Valore
INR	2.02 (IQR: 1.35)
aPTT (secondi)	34 (IQR: 10)
Attività protrombinica (%)	42 (IQR: 40)
Ematocrito (%)	37.9 (IQR: 6.7)
Emoglobina (g/dL)	12.5 (SD: 1.7)
Conta piastrinica (plt/ μ L)	205,000 (IQR: 76.000)
Glicemia (mg/dL)	109 (IQR: 29)
Creatinina (mg/dL)	0.99 (IQR: 0.42)
Urea (mg/dL)	48 (IQR: 34)
Transaminasi ALT (U/L)	15 (IQR: 6)

Tabella 13. Parametri medi (o mediani) degli esami ematochimici della popolazione arruolata nel follow-up.

Parametro dello stato coagulativo	Pazienti in terapia con VKA	Pazienti in terapia con AOD
INR	2.56 (IQR: 1.10)	1.23 (IQR: 0.25)
aPTT (secondi)	36 (IQR: 10)	32 (IQR: 9)
Attività protrombinica (%)	31 (IQR: 15)	76 (IQR: 17)

Tabella 14. Parametri mediani dello stato coagulativo della popolazione arruolata nel follow-up in terapia con VKA o con AOD.

6. Discussione

6.1 Rischio di ICH traumatica acuta nei pazienti in TAO con MTBI

La terapia anticoagulante orale rappresenta un significativo fattore di rischio di complicanze emorragiche intracraniche nei pazienti vittime di MTBI⁵.

In questo studio clinico la prevalenza di ICH traumatica acuta, identificata alla prima TCsmc eseguita all'accesso al DEA, è risultata essere dell'8.8% nei pazienti in TAO (6/68), indipendentemente dalla tipologia di farmaco anticoagulante orale assunto. Nella fattispecie, questa prevalenza è riconducibile al trattamento con warfarin piuttosto che all'assunzione di AOD: nei pazienti trattati con farmaci VKA la prevalenza di ICH traumatiche acute è stata registrata al 15% (6/40), mentre è risultata pari allo 0% nei pazienti che assumevano AOD.

Questi dati rispettano quanto già dimostrato da altri studi clinici presenti in letteratura: le prevalenze relative alle complicanze emorragiche intracraniche acute nei pazienti trattati con warfarin e vittime di MTBI riportate dagli studi di Menditto et al. (2012)² e Alrajhi et al. (2015)¹¹ erano rispettivamente del 16% e del 15.9%. Lo studio clinico condotto da Nishijima et al. (2012)¹⁰, invece, aveva osservato una prevalenza più modesta del 4.3%.

L'assenza di ICH traumatiche acute conseguenti al MTBI nei pazienti che assumevano AOD rispecchia le aspettative di questo studio clinico: poiché il rischio generale di complicanze emorragiche risulta essere inferiore nel trattamento anticoagulante con AOD rispetto a quello con warfarin^{27,28,30,32} e gli scarsi dati finora presenti in letteratura indicavano un possibile minore rischio di queste complicanze nei pazienti in trattamento con AOD e vittime di TBI¹³⁴, la dimostrazione della relativa sicurezza di questi farmaci rispetto ai classici anticoagulanti VKA era tra gli intenti di questo studio.

Nonostante sia poco probabile che nella popolazione totale dei pazienti in terapia con AOD il rischio di ICH traumatica acuta secondaria a MTBI sia dello 0%, come questo studio ha rilevato, è importante notare quanto questo rischio sia nel complesso statisticamente inferiore rispetto al medesimo rischio in coloro che assumono farmaci

VKA ($p < 0.05$). Saranno necessari, in futuro, ulteriori studi clinici su larga scala che analizzino ampi campioni di pazienti in terapia con AOD e vittime di MTBI al fine di definire in modo attendibile quale sia il reale rischio relativo di ICH traumatica acuta rispetto ai pazienti che non assumono farmaci anticoagulanti.

6.2 Rischio di ICH traumatica tardiva nei pazienti in TAO con MTBI

In questo studio clinico non è stata rilevata l'insorgenza di alcuna ICH traumatica a esordio tardivo secondaria a MTBI nei pazienti in TAO.

Anche in questo caso, i risultati di questo studio sono in linea con quelli riportati dalle altre pubblicazioni presenti in letteratura: il rischio di ICH traumatiche tardive osservato negli altri studi prospettici e retrospettivi condotti finora oscilla tra lo 0% e l'1.5%^{10,12,15,24,137}. Soltanto uno studio clinico ha identificato un rischio sensibilmente superiore, pari all'8%².

La ridotta numerosità del campione in esame non ha consentito di evidenziare le eventuali differenze nel rischio di complicanze emorragiche tardive conseguenti al MTBI nei pazienti in terapia con AOD rispetto a coloro che assumono VKA. Data la maggiore sicurezza dei primi rispetto ai secondi^{27,28,30,32}, l'inferiore prevalenza di ICH traumatiche acute nei pazienti trattati con AOD piuttosto che con VKA identificata da questo studio e da quelli condotti finora¹³⁴, e l'assenza di complicanze emorragiche tardive riscontrata in questo studio, è molto probabile che il reale rischio di ICH traumatiche a esordio tardivo nei pazienti che assumono AOD vittime di MTBI sia estremamente basso. Ovviamente, per confermare questi dati preliminari, sarà necessario che siano condotti studi su ampia scala che confrontino l'incidenza di queste complicanze nei pazienti in terapia con AOD rispetto a coloro che non assumono terapia anticoagulante.

6.3 Efficacia e sicurezza del protocollo proposto per la gestione del MTBI nei pazienti in TAO

Il protocollo proposto in questo studio clinico per la gestione del MTBI nei pazienti in TAO prevedeva, in sostanza, che tutti i pazienti risultati non affetti da ICH traumatica acuta, dimostrato alla TCsmc all'accesso al DEA, fossero trattenuti in

regime ospedaliero per 24 ore, sottoposti a osservazione clinica e, in assenza di segni o sintomi indicativi di deterioramento neurologico, dimessi a domicilio con l'indicazione di ripresentarsi al Pronto Soccorso qualora fossero comparse manifestazioni cliniche sospette nelle ore o nei giorni successivi. Il protocollo, inoltre, suggeriva che la terapia anticoagulante continuasse a essere assunta regolarmente e immodificata, e che i pazienti non venissero sottoposti a ulteriori TCsmc prima della dimissione a domicilio.

Nonostante l'applicazione di questo protocollo gestionale non sia stata rispettata omogeneamente su tutto il campione di pazienti, la sua efficacia e la sua sicurezza sembrerebbero essere comprovate dagli esiti di questo studio. Nessun paziente è andato incontro a un "patient important outcome" (morte o necessità di intervento neurochirurgico); non è noto con sicurezza se qualche minimo episodio emorragico si sia realizzato o meno nei giorni successivi al MTBI, ma, poiché nessun paziente è deceduto o ha necessitato di intervento neurochirurgico, si ha la certezza che qualora esso sia avvenuto, sia stato comunque ininfluenza dal punto di vista dell'impatto clinico sul paziente.

Futuri studi su larga scala consentiranno di definire con certezza la validità di questo protocollo di gestione clinica del MTBI, assimilabile in gran parte a quello proposto dalle linee guida NICE del 2014⁹. Quest'obiettivo è importante sia dal punto di vista dell'adeguato impiego di risorse in ambito sanitario sia dal punto di vista radio-protezionistico. Rispetto al protocollo di gestione diagnostico-terapeutica proposto dall'EFNS¹⁷, il quale raccomanda di sottoporre a una seconda TCsmc tutti i pazienti in TAO vittime di MTBI prima della dimissione a domicilio, con una conseguente spesa sanitaria di circa 1 milione di dollari negli USA, o 157,696 dollari in Spagna, per ogni raro paziente con "patient important outcome" la cui vita viene salvata¹³⁸, il protocollo gestionale applicato in questo studio risulterebbe estremamente più economico e di parimenti efficacia e sicurezza. Inoltre, la mancata somministrazione di una seconda TCsmc prima della dimissione a domicilio risparmierebbe a ciascuno di quei pazienti che non svilupperebbero complicanze emorragiche tardive (98.5%-100%)^{10,12,15,24,137} l'inutile esposizione a una massiccia dose di radiazioni ionizzanti: in termini di dose efficace, infatti, una TC del cranio comporta l'esposizione a 2.3

mSv di radiazioni ionizzanti, i quali equivalgono all'esposizione per 9 mesi al fondo di radioattività naturale o all'esecuzione di 115 radiografie del torace¹⁴⁶.

6.4 Fattori di rischio di ICH traumatica nei pazienti in TAO

In questo studio è stata dimostrata la presenza di una differenza statisticamente significativa nel rischio di insorgenza di ICH traumatiche acute conseguenti a un MTBI tra gli individui in TAO con VKA e quelli in trattamento con AOD ($p < 0.05$): il rischio di ICH traumatiche immediate è maggiore nei pazienti in trattamento con VKA.

Nonostante l'assenza di significatività statistica, l'unico parametro che in questo studio clinico sembrerebbe presentare una tendenza per un maggior rischio di ICH traumatica acuta nei pazienti in terapia con warfarin e vittime di MTBI è la dinamica del trauma ($p = 0.054$): tra i pazienti con ICH traumatica acuta una proporzione maggiore di individui è stata vittima di trauma a dinamica maggiore (2/6, 33.3%) rispetto a coloro che non hanno sviluppato complicanze emorragiche immediate (1/34, 2.9%). Da notare, inoltre, che questo eventuale fattore di rischio potrebbe non svolgere un ruolo particolarmente rilevante nei pazienti con MTBI che assumono AOD: infatti, nessuno dei 4 pazienti in terapia con AOD e vittime di trauma a dinamica maggiore ha presentato ICH traumatica.

Differentemente dai risultati ottenuti dagli altri studi clinici disponibili in letteratura, nessun altro parametro demografico, anamnestico, clinico o laboratoristico è risultato svolgere un ruolo di fattore di rischio statisticamente significativo di insorgenza di ICH traumatiche acute o a esordio tardivo. E' probabile che la differenza tra le medie dei valori attribuiti a queste variabili nei gruppi e sottogruppi esaminati non sia risultata significativa all'analisi statistica a causa della ridotta numerosità dei campioni o della non rappresentatività del campione di pazienti inclusi nello studio rispetto alla popolazione generale.

In particolare, Cohn et al. (2014) avevano attribuito un ruolo di particolare rilevanza a fattori di rischio di ICH quali la concomitante assunzione di terapia antiaggregante piastrinica e la presenza di un INR elevato⁴. In questo studio i suddetti parametri, così come la presenza di una condizione di piastrinopenia, non sono risultati

significativamente associati ad un incrementato rischio di complicanze emorragiche acute; a causa del mancato riscontro di ICH traumatiche a esordio tardivo, inoltre, non è stato possibile analizzare il loro ruolo come fattori di rischio in questo scenario clinico.

6.5 Impatto clinico delle ICH traumatiche acute nei pazienti in TAO

La prevalenza di ICH traumatica acuta stimata da questo studio clinico è pari all'8.8% nei pazienti in TAO vittime di MTBI e, in particolare, al 15% in coloro che assumono farmaci VKA. Nonostante l'elevata frequenza di questa complicanza emorragica, il suo impatto clinico sui pazienti che ne sono affetti non è stato particolarmente significativo.

Non si sono verificati decessi secondari a ICH traumatica acuta (0%) ed è stato necessario ricorrere a un intervento neurochirurgico (definito come applicazione di strumenti di monitoraggio della pressione intracranica o dell'ossigeno tissutale encefalico, evacuazione di raccolte emorragiche tramite "burr hole", esecuzione di craniotomia o craniectomia, posizionamento di catetere intraventricolare o di drenaggio subdurale, oppure utilizzo di mannitolo o soluzione salina ipertonica)¹⁰ soltanto in 1 paziente su 6 (16.7% dei pazienti con ICH traumatica acuta; 1.4% della totalità dei pazienti inclusi nello studio): a questo paziente, affetto da graduale deterioramento neurologico, è stato somministrato mannitolo a scopo anti-edemigeno, con outcome positivo.

Nel complesso, dunque, i "patient important outcomes" associati al MTBI nei pazienti in TAO si sono realizzati soltanto nell'1.4% della popolazione sotto studio; peraltro nessun paziente è stato sottoposto a intervento chirurgico, bensì soltanto alla somministrazione di mannitolo. Ciò suggerisce che, nonostante l'assunzione di farmaci anticoagulanti orali sia correlata con un rischio rilevante di complicanze emorragiche post-traumatiche nei pazienti vittime di MTBI, essa non è associata a un incremento considerevole della mortalità e della morbidità qualora queste complicanze si presentassero.

7. Limiti

Innanzitutto la numerosità del campione esaminato in questo studio è modesta (68 pazienti); inoltre lo studio presenta carattere monocentrico ed è stato condotto in una singola realtà ospedaliera. Per questi motivi il campione analizzato potrebbe risultare non rappresentativo dell'intera popolazione di pazienti in TAO vittime di MTBI.

I dati sulla base dei quali è stato stimato il rischio di complicanze emorragiche intracraniche traumatiche tardive fanno riferimento alle manifestazioni cliniche sospette lamentate dai pazienti in corso di follow-up e ai referti delle TCsmc del cranio cui è stato sottoposto, secondo tempistiche molto variabili (da meno di 24 ore a più di 30 giorni dopo il verificarsi del trauma), il 50% della popolazione in studio. Potrebbero, quindi, aver avuto luogo delle ICH traumatiche tardive di minima entità non identificate alla TCsmc, in quanto non eseguita o somministrata in un tempo differente rispetto all'esordio del sanguinamento. Nonostante ciò, l'impatto clinico di queste ipotetiche complicanze è risultato insignificante, poiché non associato a prognosi infausta o deterioramento dello stato neurologico, e quindi conseguente necessità di intervento neurochirurgico.

Il protocollo che era stato proposto in questo studio per la gestione diagnostico-terapeutica dei pazienti in TAO vittime di MTBI con TCsmc negativa per complicanze emorragiche acute all'accesso al DEA non è stato pienamente applicato in tutti i pazienti del campione esaminato: alcuni soggetti sono stati dimessi a domicilio o ricoverati in reparti medici prima di essere stati sottoposti a un periodo di osservazione clinica di 24 ore, ad altri è stata temporaneamente modificata la terapia anticoagulante, altri ancora sono stati sottoposti a una seconda TCsmc prima della dimissione. Queste condizioni inficiano parzialmente l'omogeneità dei dati ottenuti nel follow-up a lungo termine e riducono l'attendibilità delle conclusioni riguardo l'efficacia e la sicurezza del protocollo in studio.

In questo studio non sono state analizzate le motivazioni per cui alcuni pazienti sono stati ricoverati in reparti ospedalieri per un periodo di tempo superiore alle 24 ore, né la durata complessiva di questi ricoveri. Queste informazioni avrebbero potuto

fornire ulteriori conoscenze al fine di modellare il protocollo di gestione del MTBI su sottogruppi di popolazione con caratteristiche cliniche e demografiche differenti.

VI. CONCLUSIONI

L'assunzione di farmaci anticoagulanti orali Antagonisti della Vitamina K rappresenta un significativo fattore di rischio di sanguinamento intracranico acuto nei pazienti vittime di trauma cranico lieve. La mortalità e la necessità di intervento neurochirurgico nei soggetti che manifestano queste complicanze emorragiche sembrerebbero essere, però, estremamente ridotte.

Il trattamento con gli Anticoagulanti Orali Diretti, invece, sembrerebbe essere associato a un rischio di emorragie intracraniche post-traumatiche significativamente inferiore rispetto alla terapia con Antagonisti della Vitamina K.

L'incidenza di emorragie intracraniche a esordio tardivo nei pazienti in terapia anticoagulante orale con trauma cranico lieve è esigua; in questo studio non sono stati osservati casi di complicanze emorragiche ritardate sia a 24 ore che a un mese dal trauma.

La rarità di questi eventi tardivi e il ridotto impatto clinico che il sanguinamento intracranico secondario a un traumatismo di lieve entità determina nel paziente in terapia anticoagulante orale supportano l'efficacia e la sicurezza di un protocollo gestionale diagnostico-terapeutico che consista nell'esecuzione di un'unica TC del cranio all'accesso del paziente in Pronto Soccorso al fine di identificare l'eventuale presenza di emorragie intracraniche acute, nell'osservazione clinica per 24 ore in ambito ospedaliero così da riconoscere tempestivamente i potenziali segni e sintomi di deterioramento neurologico e infine, in caso di completa asintomaticità, nella dimissione a domicilio. I pazienti, inoltre, dovrebbero essere istruiti attentamente riguardo la necessità di rivolgersi nuovamente al Pronto Soccorso qualora si manifestassero segni o sintomi suggestivi di complicanze emorragiche intracraniche a esordio tardivo.

Questo approccio clinico sembra presentare un'efficacia equivalente a quella del modello proposto dalla EFNS, nel quale l'esecuzione di un'ulteriore TC del cranio prima della dimissione a domicilio è gravata, però, da un importante costo in termini sia economici sia radio-dosimetrici.

Sarebbe opportuno verificare l'efficacia e la sicurezza di questo protocollo gestionale, o l'eventuale necessità di un approccio più intensivo, nei pazienti in terapia anticoagulante orale che presentano ulteriori fattori di rischio emorragico, quali la concomitante assunzione di farmaci antiaggreganti piastrinici, la piastrinopenia o la presenza di un INR eccessivamente elevato. In questo studio clinico questi fattori non sono risultati significativamente associati a un maggiore rischio di eventi emorragici intracranici.

Esclusa questa situazione particolare dove si può ipotizzare un rischio maggiore di complicanze, nella stragrande maggioranza dei pazienti vittime di trauma cranico lieve in terapia anticoagulante orale potrebbe anche essere considerata una dimissione precoce dopo una TC del cranio negativa, nel caso in cui fosse attuabile un adeguato follow-up domiciliare e un rapido ri-accesso in Pronto Soccorso. Questo approccio meriterebbe un'eventuale valutazione con studi clinici controllati.

« È essenziale comprendere l'importanza del giudizio clinico e trattare ciascun paziente come un individuo. [...] Tentare di riconoscere ogni paziente che andrà incontro all'insorgenza di un'emorragia intracranica traumatica tardiva potrebbe essere un obiettivo ammirevole, ma non realistico. Il fatto che un paziente si ripresenti al Pronto Soccorso con una complicanza emorragica a esordio ritardato non è necessariamente da considerarsi un errore medico. I pazienti, infatti, possono essere istruiti riguardo l'eventuale necessità di tornare tempestivamente in Pronto Soccorso, così come avviene per molte altre condizioni mediche⁴ ».

APPENDICE

A) Copia del modulo informativo contenente le istruzioni per l'osservazione domiciliare in seguito a trauma cranico lieve (Capitolo V. Lo studio clinico; 3.3 Disegno dello studio).

AZIENDA OSPEDALIERA PISANA
SPEDALI RIUNITI DI S. CHIARA
OSPEDALE DI RILIEVO NAZIONALE AD ALTA SPECIALIZZAZIONE
Presidio Ospedaliero Nuovo Santa Chiara

U.O. MEDICINA D'URGENZA E PRONTO SOCCORSO
Direttore: Dr. Massimo Santini

CONSIGLI ALLA DIMISSIONE PER LE VITTIME DI TRAUMA CRANICO LIEVE

Gentile Signora, Gentile Signore,

Lei ha subito un trauma cranico minore. Dalla valutazione eseguita non sono emersi elementi di preoccupazione, quindi può tranquillamente essere rinvio a domicilio dove ragionevolmente avrà un graduale ritorno alle condizioni di normalità.

COMPORTAMENTI CHE LA AIUTERANNO A STAR MEGLIO NELLE PROSSIME 48 ORE

Le consigliamo di:

- Stare a riposo evitando di rimanere solo
- Evitare di leggere e/o guardare la TV per molto tempo o comunque di fare attività stancanti
- Praticare attività rilassanti
- Evitare di bere alcolici
- Evitare gli sport da contatto (calcio, pallavolo, arti marziali, etc...) per almeno 1 settimana dal trauma
- Non assumere pillole per dormire, sedativi, tranquillanti, a meno che non siano stati prescritti da un Medico informato dell'accaduto
- E' raccomandabile comunque, avvisare il Medico di Famiglia dell'evento traumatico

La invitiamo a contattare **immediatamente il 118 e/o a ripresentarsi rapidamente in Pronto Soccorso** qualora nei prossimi giorni Lei o i suoi conviventi notino almeno uno dei seguenti sintomi:

- Tendenza ad addormentarsi più del normale, specie se uno vuole rimanere sveglio e non vi riesce, difficoltà ad essere risvegliato dal sonno (ad esempio difficoltà a mantenere aperti gli occhi)
- Confusione, difficoltà importante a mantenere la concentrazione e a seguire una discussione semplice
- Intenso mal di testa, continuo e tendente al peggioramento
- Episodi di vomito ripetuto
- Episodi convulsivi o perdita di conoscenza
- Debolezza o alterazione della sensibilità persistenti (ad esempio formicolii o pesantezza) a un arto
- Comparsa di disturbi della vista
- Improvvisa comparsa di liquido chiaro dal naso o dalle orecchie o sangue dalle orecchie

SINTOMI CHE NON DEVONO DESTARE PREOCCUPAZIONE

Potrà invece provare alcuni sintomi che sono la normale conseguenza del trauma di cui è stato vittima e **di cui non dovrà assolutamente preoccuparsi**. Questi sintomi, che scompariranno in una o due settimane includono: lieve cefalea, sensazione generale di malessere, vertigine, irritabilità, lievi difficoltà di concentrazione e di memoria, stanchezza, riduzione dell'appetito e difficoltà nel sonno. Qualora questi sintomi durassero per più di 2 settimane La invitiamo a parlarne col suo Medico.

PROBLEMI A LUNGO TERMINE (SINDROME POST-COMMOTIVA)

E' possibile che alcuni di questi sintomi lievi, di cui non deve preoccuparsi, perdurino in maniera sfumata anche fino a 6 mesi dal trauma. La cosa è conosciuta come **sindrome post-commotiva**. Tale sindrome, che non ha particolari elementi di gravità, può essere trattata grazie all'aiuto del suo Medico di Famiglia e/o al supporto di un Neurologo. Con loro deciderà i passi da fare.

PAZIENTI IN TERAPIA CON ANTICOAGULANTI, CON PREGRESSO INTERVENTO NEUROCHIRURGICO O CHE PRESENTANO DISTURBI DELLA COAGULAZIONE

Gentile Signora, Gentile Signore,

Oltre alle indicazioni che Le abbiamo fornito sul modulo allegato per quanto riguarda il trauma cranico lieve di cui è stato vittima, Le ricordiamo che è un paziente a rischio di complicanze a lungo termine legate al trauma. Le terapie che sta eseguendo e/o le malattie di cui soffre, la predispongono a possibili sanguinamento anche a distanza di mesi dal trauma.

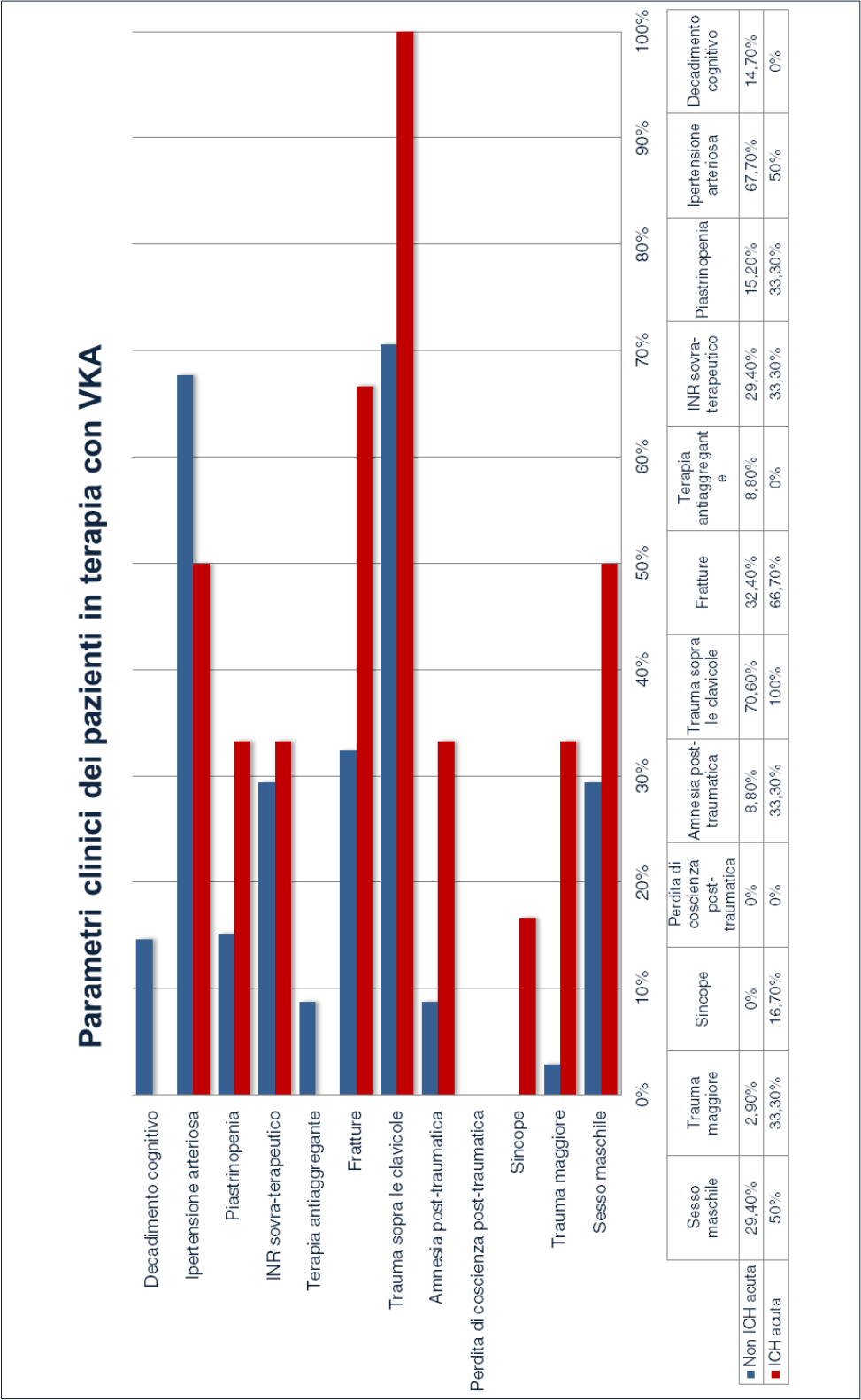
Abbiamo comunque fatto tutto il possibile per verificare tale evenienza e per prevenire che tali complicanze avvengano. Nonostante ciò Le ricordiamo di:

- Prestare attenzione agli elementi di preoccupazione sopra elencati non solo per le prossime 48 ore ma anche per i prossimi mesi
- Informare sempre adeguatamente il suo Medico dell'accaduto
- Attenersi scrupolosamente alle indicazioni terapeutiche da noi fornite
- Qualora si sentisse male, anche a distanza di molti mesi dal trauma, informi i sanitari che si prenderanno cura di Lei del trauma pregresso che ha subito

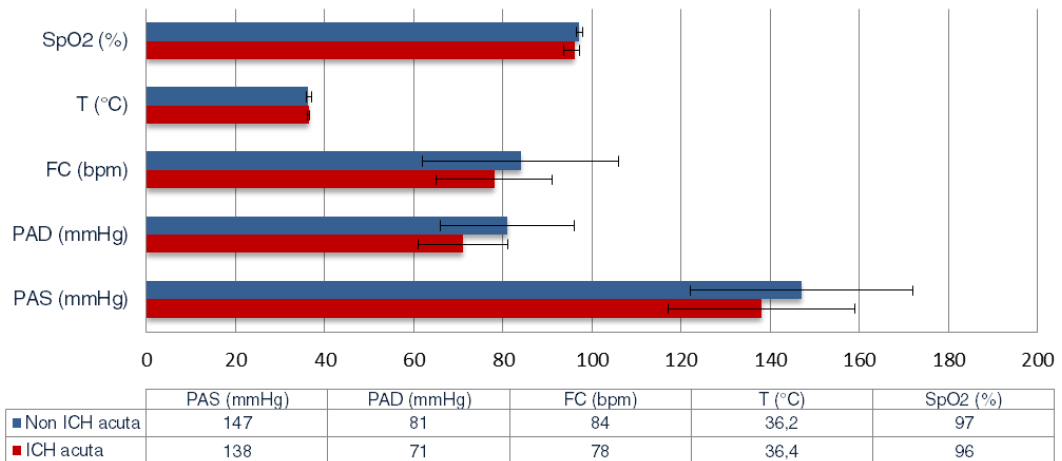
Rimaniamo a disposizione per qualsiasi chiarimento.

Cordiali saluti.

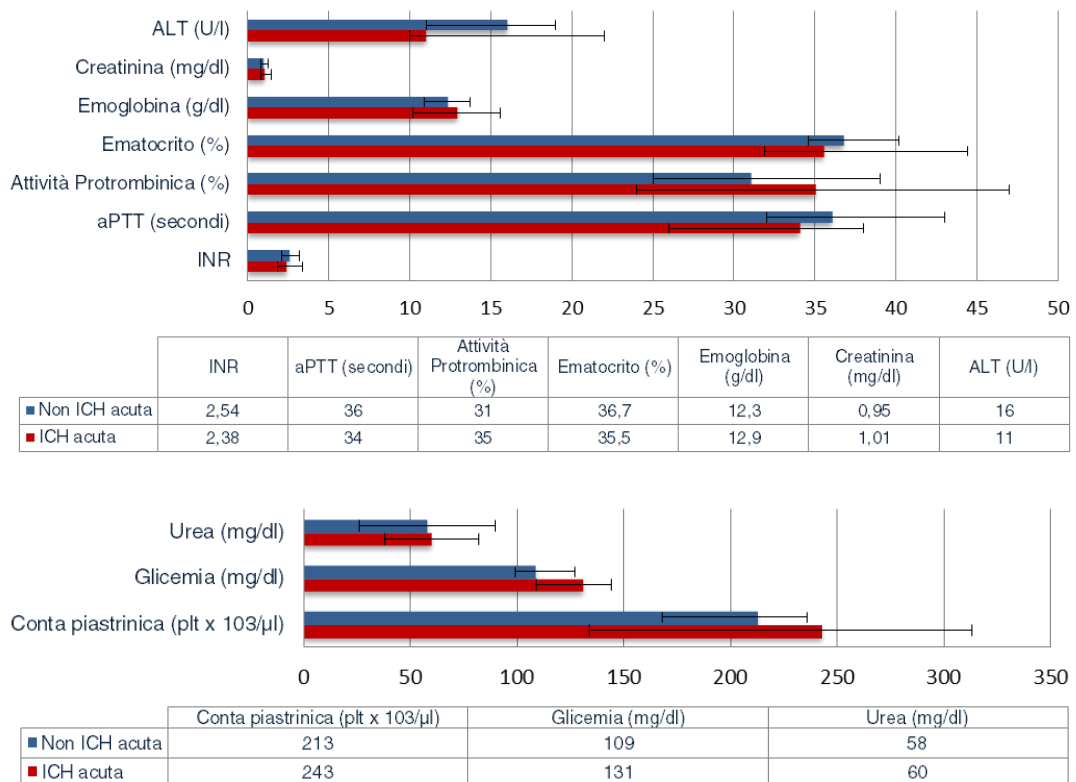
B) Grafici relativi al confronto tra il gruppo dei pazienti in terapia con VKA con ICH acuta e il gruppo dei pazienti in terapia con VKA negativi alla prima TCsmc sulla base dei parametri clinici, dei parametri vitali e degli esami ematochimici (Capitolo V. Lo studio clinico; 5.2.2 Fattori di rischio di ICH traumatica acuta nei pazienti in TAO).



Parametri vitali dei pazienti in terapia con VKA all'accesso Valori medi e relativa deviazione standard



Esami ematochimici dei pazienti in terapia con VKA Valori mediani e relativo range interquartile



BIBLIOGRAFIA

1. Leiblich A, Mason S. Emergency management of minor head injury in anticoagulated patients. *Emergency medicine journal : EMJ* 2011; 28(2): 115-8.
2. Menditto VG, Lucci M, Polonara S, Pomponio G, Gabrielli A. Management of minor head injury in patients receiving oral anticoagulant therapy: a prospective study of a 24-hour observation protocol. *Annals of emergency medicine* 2012; 59(6): 451-5.
3. Dossett LA, Riesel JN, Griffin MR, Cotton BA. Prevalence and implications of preinjury warfarin use: an analysis of the National Trauma Databank. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)* 2011; 146(5): 565-70.
4. Cohn B, Keim SM, Sanders AB. Can anticoagulated patients be discharged home safely from the emergency department after minor head injury? *The Journal of emergency medicine* 2014; 46(3): 410-7.
5. Pieracci FM, Eachempati SR, Shou J, Hydo LJ, Barie PS. Use of long-term anticoagulation is associated with traumatic intracranial hemorrhage and subsequent mortality in elderly patients hospitalized after falls: analysis of the New York State Administrative Database. *The Journal of trauma* 2007; 63(3): 519-24.
6. Batchelor JS, Grayson A. A meta-analysis to determine the effect of anticoagulation on mortality in patients with blunt head trauma. *British journal of neurosurgery* 2012; 26(4): 525-30.
7. Eliastam M. Elderly patients in the emergency department. *Annals of emergency medicine* 1989; 18(11): 1222-9.
8. Jagoda AS, Bazarian JJ, Bruns JJ, Jr., et al. Clinical policy: neuroimaging and decisionmaking in adult mild traumatic brain injury in the acute setting. *Annals of emergency medicine* 2008; 52(6): 714-48.
9. National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Head Injury: Triage, Assessment, Investigation and Early Management of Head Injury in Children, Young People and Adults. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright (c) National Clinical Guideline Centre, 2014.; 2014.
10. Nishijima DK, Offerman SR, Ballard DW, et al. Immediate and delayed traumatic intracranial hemorrhage in patients with head trauma and preinjury warfarin or clopidogrel use. *Annals of emergency medicine* 2012; 59(6): 460-8 e1-7.

11. Alrajhi KN, Perry JJ, Forster AJ. Intracranial bleeds after minor and minimal head injury in patients on warfarin. *The Journal of emergency medicine* 2015; 48(2): 137-42.
12. Lim BL, Manauis C, Asinas-Tan ML. Outcomes of warfarinized patients with minor head injury and normal initial CT scan. *The American journal of emergency medicine* 2016; 34(1): 75-8.
13. Itshayek E, Rosenthal G, Fraifeld S, Perez-Sanchez X, Cohen JE, Spektor S. Delayed posttraumatic acute subdural hematoma in elderly patients on anticoagulation. *Neurosurgery* 2006; 58(5): E851-6; discussion E-6.
14. Cohen DB, Rinker C, Wilberger JE. Traumatic brain injury in anticoagulated patients. *The Journal of trauma* 2006; 60(3): 553-7.
15. Reynolds FD, Dietz PA, Higgins D, Whitaker TS. Time to deterioration of the elderly, anticoagulated, minor head injury patient who presents without evidence of neurologic abnormality. *The Journal of trauma* 2003; 54(3): 492-6.
16. Miller J, Lieberman L, Nahab B, et al. Delayed intracranial hemorrhage in the anticoagulated patient: A systematic review. *The journal of trauma and acute care surgery* 2015; 79(2): 310-3.
17. Vos PE, Battistin L, Birbamer G, et al. EFNS guideline on mild traumatic brain injury: report of an EFNS task force. *European journal of neurology* 2002; 9(3): 207-19.
18. Jagoda AS, Bazarian JJ, Bruns JJ, Jr., et al. Clinical policy: neuroimaging and decisionmaking in adult mild traumatic brain injury in the acute setting. *Journal of emergency nursing: JEN : official publication of the Emergency Department Nurses Association* 2009; 35(2): e5-40.
19. Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, Luber S, Blaudeau E, DeBlieux PM. Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *The New England journal of medicine* 2000; 343(2): 100-5.
20. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet (London, England)* 2001; 357(9266): 1391-6.
21. Stein SC, Fabbri A, Servadei F, Glick HA. A critical comparison of clinical decision instruments for computed tomographic scanning in mild closed traumatic brain injury in adolescents and adults. *Annals of emergency medicine* 2009; 53(2): 180-8.

22. Haydel M. Management of mild traumatic brain injury in the emergency department. *Emergency medicine practice* 2012; 14(9): 1-24.
23. American College Of Surgeons' Committee on Trauma. Head Trauma. Advanced Trauma Life Support, Student Course Manual, 9th Ed; 2013: 148-73.
24. Kaen A, Jimenez-Roldan L, Arrese I, et al. The value of sequential computed tomography scanning in anticoagulated patients suffering from minor head injury. *The Journal of trauma* 2010; 68(4): 895-8.
25. ASSR. Trattamento del Trauma cranico minore e severo, Linee guida nazionali di riferimento. Roma; 2007.
26. Lai A, Davidson N, Galloway SW, Thachil J. Perioperative management of patients on new oral anticoagulants. *The British journal of surgery* 2014; 101(7): 742-9.
27. Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AG, Lip GY, Ageno W. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012; 126(20): 2381-91.
28. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2011; 365(10): 883-91.
29. Beynon C, Potzy A, Sakowitz OW, Unterberg AW. Rivaroxaban and intracranial haemorrhage after mild traumatic brain injury: A dangerous combination? *Clinical neurology and neurosurgery* 2015; 136: 73-8.
30. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2011; 365(11): 981-92.
31. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2013; 369(22): 2093-104.
32. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2009; 361(12): 1139-51.
33. Parra MW, Zucker L, Johnson ES, et al. Dabigatran bleed risk with closed head injuries: are we prepared? *Journal of neurosurgery* 2013; 119(3): 760-5.
34. Tykocki T, Guzek K. Anticoagulation Therapy in Traumatic Brain Injury. *World neurosurgery* 2016; 89: 497-504.

35. Moorman ML, Nash JE, Stabi KL. Emergency surgery and trauma in patients treated with the new oral anticoagulants: dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *The journal of trauma and acute care surgery* 2014; 77(3): 486-94; quiz -94.
36. Grottke O, van Ryn J, Spronk HM, Rossaint R. Prothrombin complex concentrates and a specific antidote to dabigatran are effective ex-vivo in reversing the effects of dabigatran in an anticoagulation/liver trauma experimental model. *Critical care (London, England)* 2014; 18(1): R27.
37. Alikhan R, Rayment R, Keeling D, et al. The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dabigatran. *Emergency medicine journal : EMJ* 2014; 31(2): 163-8.
38. Yogaratnam D, Ditch K, Medeiros K, Doyno C, Fong JJ. Idarucizumab for Reversal of Dabigatran. *The Annals of pharmacotherapy* 2016.
39. Grandhi R, Newman WC, Zhang X, et al. Administration of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate as an Antidote for Intracranial Bleeding in Patients Taking Direct Factor Xa Inhibitors. *World neurosurgery* 2015; 84(6): 1956-61.
40. Saatman KE, Duhaime AC, Bullock R, et al. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. *Journal of neurotrauma* 2008; 25(7): 719-38.
41. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS medicine* 2008; 5(8): e165; discussion e.
42. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet (London, England)* 1974; 2(7872): 81-4.
43. Stocchetti N, Pagan F, Calappi E, et al. Inaccurate early assessment of neurological severity in head injury. *Journal of neurotrauma* 2004; 21(9): 1131-40.
44. Stead LG, Wijdicks EF, Bhagra A, et al. Validation of a new coma scale, the FOUR score, in the emergency department. *Neurocritical care* 2009; 10(1): 50-4.
45. Uchino Y, Okimura Y, Tanaka M, Saeki N, Yamaura A. Computed tomography and magnetic resonance imaging of mild head injury--is it appropriate to classify patients with Glasgow Coma Scale score of 13 to 15 as "mild injury"? *Acta neurochirurgica* 2001; 143(10): 1031-7.
46. Servadei F, Teasdale G, Merry G, Neurotraumatology Committee of the World Federation of Neurosurgical S. Defining acute mild head injury in adults: a

proposal based on prognostic factors, diagnosis, and management. *Journal of neurotrauma* 2001; 18(7): 657-64.

47. McCrory P, Meeuwisse WH, Aubry M, et al. Consensus statement on concussion in sport--the 4th International Conference on Concussion in Sport held in Zurich, November 2012. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation* 2013; 5(4): 255-79.

48. William G. Heegaard MHB. Head Injury. In: John A. Marx RSH, Ron M. Walls, Michelle H. Biros et al., ed. *Rosen's Emergency Medicine: concepts and clinical practice* 8th ed. ed; 2014: 339-67.

49. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, et al. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *Journal of neurotrauma* 1992; 9 Suppl 1: S287-92.

50. Maas AI, Hukkelhoven CW, Marshall LF, Steyerberg EW. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. *Neurosurgery* 2005; 57(6): 1173-82; discussion - 82.

51. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *The Lancet Neurology* 2008; 7(8): 728-41.

52. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta neurochirurgica* 2006; 148(3): 255-68; discussion 68.

53. Brazinova A, Rehorcikova V, Taylor MS, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe: a living systematic review. *Journal of neurotrauma* 2015.

54. Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE, Xi YL. Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. *The Journal of head trauma rehabilitation* 2006; 21(6): 544-8.

55. Servadei F, Antonelli V, Betti L, et al. Regional brain injury epidemiology as the basis for planning brain injury treatment. The Romagna (Italy) experience. *Journal of neurosurgical sciences* 2002; 46(3-4): 111-9.

56. Bernstein DM. Recovery from mild head injury. *Brain injury* 1999; 13(3): 151-72.

57. Feigin VL, Theadom A, Barker-Collo S, et al. Incidence of traumatic brain injury in New Zealand: a population-based study. *The Lancet Neurology* 2013; 12(1): 53-64.
58. Munoz-Sanchez MA, Murillo-Cabezas F, Cayuela-Dominguez A, Rincon-Ferrari MD, Amaya-Villar R, Leon-Carrion J. Skull fracture, with or without clinical signs, in mTBI is an independent risk marker for neurosurgically relevant intracranial lesion: a cohort study. *Brain injury* 2009; 23(1): 39-44.
59. Leitgeb J, Mauritz W, Brazinova A, et al. Outcome after severe brain trauma due to acute subdural hematoma. *Journal of neurosurgery* 2012; 117(2): 324-33.
60. Phelan HA, Richter AA, Scott WW, et al. Does isolated traumatic subarachnoid hemorrhage merit a lower intensity level of observation than other traumatic brain injury? *Journal of neurotrauma* 2014; 31(20): 1733-6.
61. Wang CW, Liu YJ, Lee YH, et al. Hematoma shape, hematoma size, Glasgow coma scale score and ICH score: which predicts the 30-day mortality better for intracerebral hematoma? *PloS one* 2014; 9(7): e102326.
62. Diring MN, Videen TO, Yundt K, et al. Regional cerebrovascular and metabolic effects of hyperventilation after severe traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery* 2002; 96(1): 103-8.
63. Vespa P, Bergsneider M, Hattori N, et al. Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission tomography study. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2005; 25(6): 763-74.
64. Yi JH, Hazell AS. Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury. *Neurochemistry international* 2006; 48(5): 394-403.
65. Greve MW, Zink BJ. Pathophysiology of traumatic brain injury. *The Mount Sinai journal of medicine, New York* 2009; 76(2): 97-104.
66. Wafaisade A, Lefering R, Tjardes T, et al. Acute coagulopathy in isolated blunt traumatic brain injury. *Neurocritical care* 2010; 12(2): 211-9.
67. Povlishock JT, Katz DI. Update of neuropathology and neurological recovery after traumatic brain injury. *The Journal of head trauma rehabilitation* 2005; 20(1): 76-94.

68. Sheedy J, Geffen G, Donnelly J, Faux S. Emergency department assessment of mild traumatic brain injury and prediction of post-concussion symptoms at one month post injury. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 2006; 28(5): 755-72.
69. Kelly JP, Rosenberg JH. Diagnosis and management of concussion in sports. *Neurology* 1997; 48(3): 575-80.
70. Lowenstein DH. Epilepsy after head injury: an overview. *Epilepsia* 2009; 50 Suppl 2: 4-9.
71. Wetjen NM, Pichelmann MA, Atkinson JL. Second impact syndrome: concussion and second injury brain complications. *Journal of the American College of Surgeons* 2010; 211(4): 553-7.
72. Covassin T, Elbin R, Kontos A, Larson E. Investigating baseline neurocognitive performance between male and female athletes with a history of multiple concussion. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2010; 81(6): 597-601.
73. Giza CC, Kutcher JS, Ashwal S, et al. Summary of evidence-based guideline update: evaluation and management of concussion in sports: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013; 80(24): 2250-7.
74. Borg J, Holm L, Cassidy JD, et al. Diagnostic procedures in mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of rehabilitation medicine* 2004; (43 Suppl): 61-75.
75. Stiell IG, Clement CM, Rowe BH, et al. Comparison of the Canadian CT Head Rule and the New Orleans Criteria in patients with minor head injury. *Jama* 2005; 294(12): 1511-8.
76. Smits M, Dippel DW, de Haan GG, et al. External validation of the Canadian CT Head Rule and the New Orleans Criteria for CT scanning in patients with minor head injury. *Jama* 2005; 294(12): 1519-25.
77. Bouida W, Marghli S, Souissi S, et al. Prediction value of the Canadian CT head rule and the New Orleans criteria for positive head CT scan and acute neurosurgical procedures in minor head trauma: a multicenter external validation study. *Annals of emergency medicine* 2013; 61(5): 521-7.
78. af Geijerstam JL, Oredsson S, Britton M. Medical outcome after immediate computed tomography or admission for observation in patients with mild head

- injury: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)* 2006; 333(7566): 465.
79. Hughes DG, Jackson A, Mason DL, Berry E, Hollis S, Yates DW. Abnormalities on magnetic resonance imaging seen acutely following mild traumatic brain injury: correlation with neuropsychological tests and delayed recovery. *Neuroradiology* 2004; 46(7): 550-8.
 80. Thorson CM, Van Haren RM, Otero CA, et al. Repeat head computed tomography after minimal brain injury identifies the need for craniotomy in the absence of neurologic change. *The journal of trauma and acute care surgery* 2013; 74(4): 967-73 ; discussion 73-5.
 81. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2005; 3(5): 848-53.
 82. Rubboli A, Halperin JL, Airaksinen KE, et al. Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. *Annals of medicine* 2008; 40(6): 428-36.
 83. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *The New England journal of medicine* 2012; 366(1): 9-19.
 84. Rechel B, Grundy E, Robine JM, et al. Ageing in the European Union. *Lancet (London, England)* 2013; 381(9874): 1312-22.
 85. Weitz JL. Blood Coagulation and Anticoagulant, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs. In: Laurence L. Brunton BAC, Bjorn C. Knollmann, ed. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed; 2010.
 86. Whitlock RP, Sun JC, Fremes SE, Rubens FD, Teoh KH. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e576S-600S.
 87. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2014; 45(7): 2160-236.

88. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine* 2007; 146(12): 857-67.
89. Cooper NJ, Sutton AJ, Lu G, Khunti K. Mixed comparison of stroke prevention treatments in individuals with nonrheumatic atrial fibrillation. *Archives of internal medicine* 2006; 166(12): 1269-75.
90. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149(2): 315-52.
91. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Archives of internal medicine* 2005; 165(10): 1095-106.
92. Limdi NA, Limdi MA, Cavallari L, et al. Warfarin dosing in patients with impaired kidney function. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2010; 56(5): 823-31.
93. Nelson WW, Desai S, Damaraju CV, et al. International normalized ratio stabilization in newly initiated warfarin patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Current medical research and opinion* 2014; 30(12): 2437-42.
94. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005; 106(7): 2329-33.
95. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl): 160s-98s.
96. Smith SA, Morrissey JH. Properties of recombinant human thromboplastin that determine the International Sensitivity Index (ISI). *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2004; 2(9): 1610-6.
97. Lind SE, Callas PW, Golden EA, Joyner KA, Jr., Ortel TL. Plasma levels of factors II, VII and X and their relationship to the international normalized ratio during chronic warfarin therapy. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis* 1997; 8(1): 48-53.
98. O'Reilly RA, Aggeler PM. Studies on coumarin anticoagulant drugs. Initiation of warfarin therapy without a loading dose. *Circulation* 1968; 38(1): 169-77.

99. Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *The New England journal of medicine* 1992; 327(21): 1485-9.
100. Rose AJ, Ozonoff A, Berlowitz DR, Ash AS, Reisman JI, Hylek EM. Reexamining the recommended follow-up interval after obtaining an in-range international normalized ratio value: results from the Veterans Affairs study to improve anticoagulation. *Chest* 2011; 140(2): 359-65.
101. Oake N, Fergusson DA, Forster AJ, van Walraven C. Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2007; 176(11): 1589-94.
102. Kucher N, Connolly S, Beckman JA, et al. International normalized ratio increase before warfarin-associated hemorrhage: brief and subtle. *Archives of internal medicine* 2004; 164(19): 2176-9.
103. Phillips KW, Ansell J. Outpatient management of oral vitamin K antagonist therapy: defining and measuring high-quality management. *Expert review of cardiovascular therapy* 2008; 6(1): 57-70.
104. Palareti G. Direct oral anticoagulants and bleeding risk (in comparison to vitamin K antagonists and heparins), and the treatment of bleeding. *Seminars in hematology* 2014; 51(2): 102-11.
105. Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, Paterson JM, Hellings C, Juurlink DN. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2013; 185(2): E121-7.
106. Garcia-Rodriguez LA, Gaist D, Morton J, Cookson C, Gonzalez-Perez A. Antithrombotic drugs and risk of hemorrhagic stroke in the general population. *Neurology* 2013; 81(6): 566-74.
107. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2005; 36(7): 1588-93.
108. Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. Should patient characteristics influence target anticoagulation intensity for stroke prevention in nonvalvular atrial

fibrillation?: the ATRIA study. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* 2009; 2(4): 297-304.

109. Torn M, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Lowering the intensity of oral anticoagulant therapy: effects on the risk of hemorrhage and thromboembolism. *Archives of internal medicine* 2004; 164(6): 668-73.

110. Belley-Cote EP, Hanif H, D'Aragon F, et al. Genotype-guided versus standard vitamin K antagonist dosing algorithms in patients initiating anticoagulation. A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis and haemostasis* 2015; 114(4): 768-77.

111. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138(5): 1093-100.

112. Lip GY. Implications of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *The American journal of medicine* 2011; 124(2): 111-4.

113. Sarode R, Milling TJ, Jr., Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013; 128(11): 1234-43.

114. Levy JH, Fingerhut A, Brott T, Langbakke IH, Erhardtsen E, Porte RJ. Recombinant factor VIIa in patients with coagulopathy secondary to anticoagulant therapy, cirrhosis, or severe traumatic injury: review of safety profile. *Transfusion* 2006; 46(6): 919-33.

115. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, Lim W, Iorio A, Crowther M. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2015; 13(11): 2012-20.

116. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2011; 32(24): 3147-97.

117. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *The New England journal of medicine* 2013; 369(13): 1206-14.

118. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European heart journal* 2012; 33(21): 2719-47.
119. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *European heart journal* 2013; 34(27): 2094-106.
120. Bytzer P, Connolly SJ, Yang S, et al. Analysis of upper gastrointestinal adverse events among patients given dabigatran in the RE-LY trial. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2013; 11(3): 246-52.e1-5.
121. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2016; 14(6): 1308-13.
122. Cohen H, Dore CJ, Clawson S, et al. Rivaroxaban in antiphospholipid syndrome (RAPS) protocol: a prospective, randomized controlled phase II/III clinical trial of rivaroxaban versus warfarin in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without SLE. *Lupus* 2015; 24(10): 1087-94.
123. Altena R, van Roon E, Folkerlinga R, de Wit H, Hoogendoorn M. Clinical challenges related to novel oral anticoagulants: drug-drug interactions and monitoring. *Haematologica* 2014; 99(2): e26-7.
124. Weitz JJ, Hudoba M, Massel D, Maraganore J, Hirsh J. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *The Journal of clinical investigation* 1990; 86(2): 385-91.
125. Di Nisio M, Middeldorp S, Buller HR. Direct thrombin inhibitors. *The New England journal of medicine* 2005; 353(10): 1028-40.
126. Turpie AG. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *European heart journal* 2008; 29(2): 155-65.
127. Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* 2013; 128(21): 2325-32.

128. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 2014; 48(5): 565-75.
129. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2014; 12(3): 320-8.
130. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130(23): e199-267.
131. Hylek EM, Held C, Alexander JH, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63(20): 2141-7.
132. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *Journal of the American Geriatrics Society* 2014; 62(5): 857-64.
133. Rendell S, Sultan L. Towards evidence-based emergency medicine: Best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 3: Observation is unnecessary following a normal CT brain in warfarinised head injuries: an update. *Emergency medicine journal : EMJ* 2014; 31(4): 339-42.
134. Hart RG, Diener HC, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2012; 43(6): 1511-7.
135. Schaefer JH, Leung W, Wu L, et al. Translational insights into traumatic brain injury occurring during dabigatran or warfarin anticoagulation. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2014; 34(5): 870-5.

136. Wassef SN, Abel TJ, Grossbach A, et al. Traumatic intracranial hemorrhage in patients taking dabigatran: report of 3 cases and review of the literature. *Neurosurgery* 2013; 73(2): E368-73; discussion E73-4.
137. Peck KA, Sise CB, Shackford SR, et al. Delayed intracranial hemorrhage after blunt trauma: are patients on preinjury anticoagulants and prescription antiplatelet agents at risk? *The Journal of trauma* 2011; 71(6): 1600-4.
138. Li J. Admit all anticoagulated head-injured patients? A million dollars versus your dime. You make the call. *Annals of emergency medicine* 2012; 59(6): 457-9.
139. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Archives of internal medicine* 2010; 170(16): 1433-41.
140. Pieracci FM, Eachempati SR, Shou J, Hydo LJ, Barie PS. Degree of anticoagulation, but not warfarin use itself, predicts adverse outcomes after traumatic brain injury in elderly trauma patients. *The Journal of trauma* 2007; 63(3): 525-30.
141. Molina M, Hillard VH, Fekete R. Intracranial hemorrhage in patient treated with rivaroxaban. *Hematology reports* 2014; 6(1): 5283.
142. Maurice-Szamburski A, Graillon T, Bruder N. Favorable outcome after a subdural hematoma treated with feiba in a 77-year-old patient treated by rivaroxaban. *Journal of neurosurgical anesthesiology* 2014; 26(2): 183.
143. Beynon C, Potzy A, Unterberg AW, Sakowitz OW. Emergency neurosurgical care in patients treated with apixaban: report of 2 cases. *The American journal of emergency medicine* 2015; 33(6): 858 e5-7.
144. Rinehart DR, Lockhart NR, Hamilton LA, Langdon JR, Rowe AS. Management of apixaban-associated subdural hematoma: a case report on the use of factor eight inhibitor bypassing activity. *Critical care medicine* 2015; 43(6): e203-7.
145. American College Of Surgeons' Committee on Trauma. Initial Assessment and Management. Advanced Trauma Life Support, Student Course Manual, 9th Ed; 2013: 2-22.
146. Do KH, Jung SE. Current status of medical radiation exposure in Korea – recent efforts to develop a radiation exposure control system focussed on justification and optimisation. *Annals of the ICRP* 2016; 45: 113-21.

RINGRAZIAMENTI

Innanzitutto vorrei ringraziare i miei genitori, Simone e Nicoletta, e la nostra complicità, che mi ha dato la forza perché potessi completare l'ennesima tappa di questo mio lungo percorso.

Un ringraziamento grande va a una persona che non c'è più, ma che vive in me e nella mia quotidianità. La mia curiosità insaziabile e la passione per la scienza sono tutte merito suo. Grazie zio.

Ringrazio il dott. Alessandro Cipriano per avermi affidato questo compito ed avermi spronato a portarlo a termine affrontando le mie insicurezze. Ringrazio il dott. Massimo Santini, che ha consentito la realizzazione di questo progetto, e tutti coloro che hanno avuto parte in questa mia speciale esperienza nel mondo della Medicina d'Urgenza, essenziale per le scelte del mio domani.

Ringrazio la persona che ha vissuto con me ogni attimo di gioia e di difficoltà, regalandomi sempre quel suo sorriso inimitabile.

Un ringraziamento speciale va ai compagni di questa avventura, con i quali spero di poter continuare a condividere momenti fuori dal comune. Grazie di cuore.

Infine ringrazio tutti coloro che, crescendo al mio fianco, mi hanno trasmesso parte della loro personalità rendendomi la persona che sono adesso. Se oggi ho raggiunto questo traguardo è gran parte merito vostro.